ZUR FRAGE DER AUTOTRANSPLANTATION DER MILZ BEIM HUND:

HÄMATOLOGISCHE UND ZELLIMMUNOLOGISCHE BEFUNDE NACH SPLENEKTOMIE SOWIE PRÄVENTION DER FOLGEN DES MILZVERLUSTES DURCH HETEROTOPE AUTOTRANSPLANTATION.

Experimentelle Untersuchungen

Judith Ittner

Diss München
1984

Aus der Chirurgischen Klinik
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof.Dr.Dr.h.c.H.Schebitz

ZUR FRAGE DER AUTOTRANSPLANTATION DER MILZ BEIM HUND: HÄMATOLOGISCHE UND ZELLIMMUNOLOGISCHE BEFUNDE NACH SPLENEKTOMIE SOWIE PRÄVENTION DER FOLGEN DES MILZVERLUSTES DURCH HETEROTOPE AUTOTRANSPLANTATION. EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der
tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Judith Ittner
aus Rückersdorf

München 1983

Gedruckt mit Genehmigunng der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. W. Leidl
Referent: Prof. Dr. Dr.h.c. H. Schebitz
Korreferent: Prof. Dr. J. von Sandersleben
Tag der Promotion: 24. Februar 1984

drucken + binden
gmbh
Schellingstraße 23
8000 München 40

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
1.	G R U N D L A G E N	
1.1.	Einleitung	5
1.2.	Aufbau der Milz	6
1.3.	Funktion der gesunden Milz	7
1.3.1.	Erythrozytenhaushalt	7
1.3.2.	Thrombozytenhaushalt	9
1.3.3.	Abwehrfunktion	10
2.	L I T E R A T U R Ü B E R S I C H T	
2.1.	Indikationen zur Splenektomie	11
2.2.	Hämatologische Veränderungen nach Milzexstirpation	12
2.3.	Einfluß der Milzexstirpation auf andere Organe und Gewebe	16
2.4.	Immunologische Veränderungen nach Splenektomie	18
2.5.	Möglichkeiten der Erhaltung der Milzfunktion nach Milztrauma	21
2.5.1.	Operative Verfahren	21
2.5.1.1.	Homologe Milztransplantation	
2.5.1.2.	Autotransplantation der Milz	
2.5.1.3.	Die Milznaht	
2.5.1.4.	Partielle Splenektomie	
2.5.2.	Halb-konservative Methoden	26
2.5.2.1.	Abdeckung des Defektes mit synthetischen Monomeren	
2.5.2.2.	Verabreichung von Milzsuspension	

2.5.3. Konservative Methoden 27

3. U N T E R S U C H U N G E N
A N S P L E N E K T O M I E R T E N
H U N D E N

3.1. Einführung 28

3.2. Material und Methoden 29

3.2.1. Hämatologische Methoden 30

3.2.1.1. Hämatokrit

3.2.1.2. Hämoglobin

3.2.1.3. Bestimmung der Erythrozyten- und Leukozytenzahl

3.2.1.4. Differentialblutbild

3.2.1.5. Bestimmung der Thrombozytenzahl

3.2.1.6. Howell-Jolly-Körperchen

3.2.1.7. Siderozyten

3.2.2. Zellimmunologische Methoden 32

3.2.2.1. Bakterienstamm

3.2.2.2. Phagozytosenachweis

3.2.3. Statistische Methoden 34

3.3. Ergebnisse der hämatologischen und zellimmunologischen Untersuchungen an splenektomierten Hunden 36

3.3.1. Kasuistik 36

3.3.2. Zusammenfassung der hämatologischen und zellimmunologischen Befunde 57

4. EXPERIMENTELLE AUTOTRANSPLANTATION VON HOMOGENISIERTEN MILZGEWEBE BEI EINER GRUPPE VON VERSUCHSHUNDEN

4.1. Versuchsaufbau 63

4.1.1. Tiermaterial 63

4.1.2. Zeitpunkt und Art der Blutentnahme für hämatologische und zellimmunolgische Untersuchungen 63

4.1.3. Zur Autotransplantation benötigtes Instrumentarium 64

4.1.4. Überprüfung der Replantatfunktion durch Milzszintigraphie 64

4.1.4.1. Allgemeines zur Milzszintigraphie

4.1.4.2. Zeitpunkt der Milzszintigraphie und dazu benötigtes Material

4.1.5. Makroskopische und histologische Überprüfung des Replantats 66

4.2. Versuchsdurchführung 66

4.2.1. Hämatologische und zellimmunologische Methoden 66

4.2.2. Operationvorbereitung, Operationstechnik und Nachbehandlung 67

4.2.2.1. Anästhesie und Prämedikation

4.2.2.2. Operationsvorbereitung und Lagerung

4.2.2.3. Operationstechnik

4.2.2.4. Nachbehandlung

4.2.3. Durchführung der Szintigraphie 71

4.2.3.1. Labortechnische Aufbereitung des Blutes

4.2.3.2. Erstellung eines Szintigramms

4.2.4. Makroskopische und histologische Untersuchung des Replantats 72

4.2.4.1. Sektion

4.2.4.2. Histologische Präparation

4.3. Versuchsergebnisse 73

4.3.1. Kasuistik 73

4.3.2. Zusammenfassung der hämatologischen und zellimmunologischen Ergebnisse 99

4.3.3. Szintigraphische Ergebnisse 104

4.3.4. Patho-histologische Befunde 104

5. D I S K U S S I O N 106

6. Z U S A M M E N F A S S U N G 116

7. S U M M E R Y 118

8. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S 120

9. L E B E N S L A U F 134

1. GRUNDLAGEN

1.1. Einleitung und Zielvorstellung der Arbeit

Naturphilosophen wie Plinius und Galen beschreiben bereits die Milz als ein eigenständiges, für Mensch und Tier nicht lebensnotwendiges Organ und berichten von Milzexstirpationen bei Sportlern, denen dieses entbehrliche Organ hinderlich war (Wittstein, 1881). Erst gegen Ende des 19.Jahrhunderts, als man mit modernen wissenschaftlichen Methoden Genaueres über Struktur und Funktion dieses Organs erfuhr, verlor die Milz den Charakter eines "organum plenum mysterii"(Barton, 1981).

Die in jüngster Zeit häufiger auftretenden Indikationen zur Milzexstirpation, wohl bedingt durch die verbesserten Diagnostikverfahren und die gestiegene Zahl von Verkehrsunfällen, ließ in der Humanmedizin die Diskussion einer Erhaltung des Organs aufkommen. Zur Prävention der Folgen eines Milzverlustes werden daher in mehreren Untersuchungen der letzten Jahre verschiedene Möglichkeiten der Organerhaltung vorgeschlagen. Dabei wird auch der seit langem diskutierten Autotransplantation der Milz, die in der Humanmedizin seit etwa 2 Jahren in bestimmten Fällen klinisch eingesetzt wird, zunehmend Beachtung geschenkt.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Folgen des Milzverlustes beim Hund hämatologisch aufzuzeigen, experimentell eine möglichst einfach durchführbare Methode der Milzautotransplantation beim Hund anzuwenden und mit verschiedenen klinischen und patho-histologischen Parametern (Blutbildveränderungen, Phagozytoseindex, Szintigraphie und histologische Untersuchung) die Replantatfunktion zu überprüfen.

1.2. Aufbau der Milz und deren Topographie

TOPOGRAPHIE: Die Milz liegt zum größten Teil im intrathorakalen Abschnitt der Bauchhöhle in der linken Regio hypochondriaca. Die Lage der Milz ist - besonders ausgeprägt beim Hund - abhängig vom jeweiligen Füllungszustand des Magens und kann deshalb bei stark angefülltem Magen bis in die Flankengegend nach caudal verlagert werden (Nickel et al., 1975).

AUFBAU DER MILZ: Neben ihrem Bauchfellüberzug ist die Milz von einer Kapsel umgeben, die sich aus kollagenen und elastischen Fasern sowie aus Fasern der glatten Muskulatur zusammensetzt. Von dieser derb elastischen Kapsel aus ziehen von Blutgefäßen begleitete Milztrabekel, die aus dem gleichen Fasergeflecht wie die Kapsel bestehen, ins Innere des Organs. In dieses schwammähnliche Trabekelwerk ist ein Netz aus retikulärem Bindegewebe eingefügt, das zahlreiche Blutgefäßaufzweigungen erhält, von breiartiger Konsistenz ist und als Milzpulpa bezeichnet wird. Der infolge der starken Blutfülle rot gefärbte Pulpateil wird als rote Pulpa bezeichnet, in welche kleine "Lymphonoduli lienales" eingebettet sind, die als weiße Pulpa bezeichnet werden und beim Carnivoren kaum sichtbar sind. Diese Milzkörperchen sind Lymphozytenbildungsstätten, weshalb sie auch als "Noduli lymphatici lienales" bezeichnet werden. Die rote Pulpa besteht aus Pulpasträngen, die sich aus blutgefülltem Retikulumnetzwerk und einem wechselnd weiten Blutsinus zusammensetzen. Die Sinuswandungen lassen in der Weite verstellbare Öffnungen frei, durch die das Blut aus dem Retikulum in den Sinus eintreten kann (Nickel et al.,1975).

BLUTGEFÄSSVERSORGUNG: Das aus der A.lienalis stammende Blut wird der Milzpulpa durch die Pulpaarterien zugeführt, die sich über Pinsel- und Hülsenarterien in Kapillaren auflösen. Von hier aus strömt das Blut, nachdem es der Einwirkung der Retikulumzellen unterworfen war, in den den Venen vorgeschalteten Milzsinus. Das nun "gereinigte" und mit Lymphozyten angereicherte venöse Blut wird aus dem Milzsinus über die Pulpavenen abgeführt, die zu den Trabekelvenen zusammenfliessen. Die Trabekelvenen gehen schließlich in die V.lienalis und die V.portae über (Nickel et al.,1975).

INNERVATION: Diese erfolgt durch den Sympathicus und den Parasympathicus. Die Nerven verlaufen parallel zu den Gefäßen (Schaaber,1974).

1.3. Funktion der gesunden Milz

1.3.1. Erythrozytenhaushalt

ERYTHROPOESE: Während der Ontogenese ist die embryonale Milz Ort der Erythropoese. Diese Funktion ist zwar auf den pränatalen Zeitraum beschränkt, jedoch bleibt die erythropoetische Kapazität zeitlebens erhalten. Die Milz kann daher nach einer myeloischen Metaplasie - z.B. bei starken Blutverlusten durch systemische Anämie - ihre erythropoetische Tätigkeit auch beim Erwachsenen wieder aufnehmen (Hirschfeld und Hohlbaum,1930 ; Tanaka,1933; Crosby, 1959; Öberg,1961; Willmair,1969; ; Löffler,1970; Pribilla,1970; Philpott und Christopher,1972).

ERYTHROZYTENSPEICHER: Postnatal stellt die Milz ein bedeutendes Erythrozytenreservoir dar, was in besonderem Maße für den Carnivoren gilt, der im Gegensatz zum Menschen eine Speichermilz besitzt. Aufgrund dieser Speicherfunktion ist bei den Carnivoren der Erythrozytengehalt in der Milz während Ruhephasen wesentlich höher als unter Belastung, während der die Eyrthrozyten durch die Kontraktilität der Trabekel in den Blutkreislauf zurückgeführt werden (Hirschfeld und Mühsam, 1930; Lauda,1933; Crosby,1959; Körtge,1967; Hillmair,1969; Löffler,1970; Pribilla,1970). Eine Zählung der Erythrozyten in den Milzvenen bzw. Milzarterien (Hirschfeld und Mühsam, 1930) macht deutlich, daß die Hundemilz 1/3 der Gesamtblutmenge aufnehmen und bei Bedarf wieder an die Zirkulation abgeben kann.

ERYTHROZYTENABBAU: Neben der Speicherung findet in der Milz auch der Abbau von gealterten Erythrozyten statt (Hirschfeld und Mühsam,1930; Körtge,1967; ; Pribilla, 1967 und 1970). Sie wird dehalb gelegentlich als das "Grab" der Erythrozyten bezeichnet. Die gealterten Erythrozyten sind an ihrer sphärischen Deformation erkennbar, die zur Folge hat, daß die Passage durch die Milz verlängert ist (Stase) und dadurch im Bereich der arteriellen Milzkapillaren die Phagozytoseaktivität gegenüber diesen Zellen erhöht ist. Ähnliches widerfährt deformiert aus dem Knochenmark entlassenen Zellen ("culling function")(Crosby,1959 ; Körtge,1967; Hillmair,1969; Pribilla, 1967 und 1970).

Das bei der Zerstörung der Erythrozyten freigewordene Hämoglobinmolekül wird aufgespalten, der eisenhaltige Anteil

als Hämosiderin gespeichert und ein Großteil des eisenfreien Farbstoffanteils der Leber zugeführt, wo er in Bilirubin umgebaut und ausgeschieden wird. Das gespeicherte Eisen kann bei Bedarf wieder in die Erythroblasten eingebaut werden ("recycling")(Hirschfeld und Mühsam,1930; Crosby,1959; Hillmair,1969; Löffler,1970).

Darüberhinaus können in der Milz aus reifen Erythrozyten kleine Partikel (z.B. Kernreste) entfernt werden, ohne daß dabei die Zelle zerstört wird ("pitting function")(Hirschfeld und Mühsam,1930; Crosby,1959; Körtge,1967; Pribilla,1967; Löffler,1970;).

1.3.2. Thrombozytenhaushalt

THROMBOZYTENSPEICHER: Die Milz ist der größte Thrombozytenspeicher des Körpers und stellt daher eine extrazirkulatorische Reserve von Thrombozyten dar. Je nach Organgröße kann der Thrombozytengehalt in der Milz 20-40 % der Gesamtmasse betragen. Die gespeicherten Thrombozyten befinden sich in einem dynamischen Fließgleichgewicht mit den in der Zirkulation befindlichen Thrombozyten (Aster,1966; Renny et al.,1966; Pribilla,1967; Gehrmann,1970; Philpott und Ballinger,1972).

THROMBOZYTENABBAU: In der Milz werden gealterte Thrombozyten (durchschnittliches Lebensalter 8-11 Tage) abgebaut und phagozytiert (Hirschfeld und Mühsam,1930; Aster und Jandl,1964; Pribilla,1967; Gehrmann,1970).

1.3.3. Abwehrfunktion

ZELLULÄRE ABWEHR (PHAGOZYTOSE): Die Milz gehört zu den wichtigsten Organen des RES, da in ihr die retikuloendothelial-kompetenten Zellen konzentriert vorhanden sind und aufgrund der anatomischen Struktur der Milz mit dem Blutfluß direkt in Kontakt kommen (Pribilla,1967; Noltenius,1970). Diese phagozytosefähigen Zellen setzen sich aus Monozyten und Granulozyten zusammen (Trepel et al.,1966) und machen damit die Milz zu einem Ort intensiver Phagozytoseaktivität (Trepel et al.,1966; Pribilla,1967; Saba,1970; Andersen et al.,1976). Dadurch wird der Blutstrom von Fremdpartikeln, Bakterien und anderem antigenen Material gereinigt und ein wichtiger Teil der Infektionsabwehr übernommen (Jenkin und Rowley,1961; Ellis und Smith,1966; Schulkind et al.,1967; Noltenius,1970; Saba,1970; Teir und Wikström,1970; Winkelstein,1973; Andersen et al., 1976). Für den ungehinderten Ablauf der Phagozytose müssen sowohl der Phagozyt wie auch das phagozytierbare Antigen erst vorbereitet werden. Bakterien werden deshalb durch das Serumprotein "OPSONIN" zur Aufnahme vorbereitet, um danach durch das bakterizid wirkende "PHAGOZYTIN" im polymorphnukleären Leukozyten abgebaut zu werden (Rowley,1962). Seine Phagozytoseaktivität erreicht der polymorphnukleäre Leukozyt erst nach Ummantelung mit der Fraktion IV des leukophilen Gamma-Globulins, dem "LEUKOKININ" (Najjar und Nishioha, 1970; Smith et al.,1972). Von diesem Leukokinin wird durch ein in der Membran des polymorphnukleären Leukozyten vorhandenes Enzym ("LEUKOKINASE") ein einfaches Peptid mit dem Namen "TUFTSIN"

abgespalten (Lahiri und Najjar,1970; Najjar und Nishioha,1970, Najjar und Constantopoulos,1972; Smith et al.,1972; Constantopoulos und Najjar,1973). Dieses Tetrapeptid Tuftsin mit seiner Sequenz Threonyl-Lysyl-Prolyl-Arginin (Smith et al.,1972; Constantopoulos und Najjar,1973) stimuliert in hormonähnlichen Konzentrationen von 0.05-0.1 µg/ml die Leukozyten zur Phagozytose (Smith et al.,1972). Tuftsin wird in der Milz synthetisiert und dort an das Leukokinin gebunden, welches als Carrier das Tetrapeptid zur Leukozytenmembran transportiert (Smith et al., 1972; Constantopoulos und Najjar,1973). Aufgrund der biochemischen Analyse dieses Peptids konnte erstmals die Bedeutung der Milz für die zelluläre Abwehr erkannt werden (Lahiri und Najjar, 1970; Najjar und Nishioha,1970; Smith et al.,1972).

HUMORALE ABWEHRFUNKTION: Die Milz der Carnivoren ist für die frühe Antikörperbildung (Ig-M Antikörper) veranwortlich, spielt jedoch verglichen mit Organismen, die eine Abwehrmilz besitzen (Maus, Mensch) diesbezüglich nur eine untergeordnete Rolle.

2. L I T E R A T U R Ü B E R S I C H T

2.1. Indikationen zur Splenektomie

Eine häufige Indikation zur Splenektomie ist der sogenannte "Hypersplenismus". Es bedarf dazu einer sorgfältigen Überprüfung seiner Symptomatik, die sich zusammensetzt aus palpatorisch und röntgenologisch nachgewiesener deutlich vergrößerter Milz (der sogenannten "Megasplenie") und einer im

Labor nachgewiesenen Panzytopenie. Panzytopenie kann aus einer Anämie, Thrombozytopenie und Leukopenie diagnostiziert werden. Unter Hypersplenismus ist somit eine pathologische Steigerung der Milzfunktionen zu verstehen, die mit einer Splenomegalie einhergeht.

Weitere Indikationen bestehen bei Milzrupturen traumatischer Genese oder aufgrund pathologischer Milzgewebeveränderungen, ferner bei Milztumor und Stauungsmilz, die ihre Ursache in Abflußstörungen im portalen System hat (Pribilla,1967; Barkve,1970; Streicher,1970).

2.2. Hämatologische Veränderungen nach Milzexstirpation

Nach Milzentfernung - aus welcher Indikation auch immer - werden in der Literatur im allgemeinen verschiedene Veränderungen des Blutbildes beschrieben. Die veränderten Blutwerte sind nicht nur experimentell an Labortieren (Crosby,1963), sondern auch beim Hund (Singer und Weiz,1945), Schaf (Jbrahim et al.,1980) und dem Menschen (Pedersen und Videbaek,1966) gefunden worden. Aufgrund der geringen Anzahl an Veröffentlichungen über diese hämatologischen Veränderungen bei Carnivoren werden in der vorliegenden Arbeit auch hämatologische Arbeiten aus dem humanmedizinischen Bereich herangezogen.

Unmittelbar nach einer Splenektomie kann eine geringgradige Anämie auftreten, die im allgemeinen nur kurze Zeit bestehen bleibt und mit der gleichzeitig auch ein Abfall des Hämoglobins und des Hämatokrits einhergehen kann (Singer und Weisz, 1945; Palmer et al.,1951; Lorber,1958; Lipson et al.,1959).

Beim Hund handelt es sich hierbei um eine normochrome Anämie, die für die Dauer von etwa 6 Monaten bestehen bleibt. Die Verminderung der Erythrozyten kann bis zu 30% betragen, wobei der stärkste Abfall zwischen der 3. und 12.Woche p.op. beobachtet werden kann. Der damit verbundenen Hämatokritabfall beträgt etwa 20%. Beim Menschen dagegen kommt es selten zu einem derart drastischen Erythrozytenabfall, da die menschliche Milz ein vergleichsweise unwesentlicher Erythrozytenspeicher ist.

Nach einem derartigen Eingriff zeigen sich jedoch nicht nur quantitative, sondern auch qualitative Veränderungen des roten Blutbildes (Pribilla,1967). Die auffälligsten Veränderungen bestehen in korpuskulären Einschlüssen im Zytoplasma der Erythrozyten. Zu diesen zählen die ca. 1 µm großen, exzentrisch im Erythrozyten gelegenen "HOWELL-JOLLY-KÖRPERCHEN" (Abb.1). Meist befindet sich nur eines dieser Körperchen in einem Erythrozyten und kann entsprechend seinem histochemischen Verhalten als Chromatinrest angesprochen werden. Die Howell-Jolly-Körperchen treten im allgemeinen nach Milzentfernung, Hyposplenismus und Milzagenesie auf und gelten als zuverlässiger Indikator für eine Splenektomie (Crosby,1963; Pribilla,1967). Daneben kann ein physiologisches Vorkommen der Howell-Jolly-Körperchen beim Neugeborenen beobachtet werden. Die Körperchen verschwinden jedoch beim Heranwachsen (Padmanabhan et al.,1973).

Neben den Howell-Jolly-Körperchen sind in den Erythrozyten splenektomierter Tiere als weitere Einschlüsse histochemisch die sogenannten "HEINZSCHEN INNENKÖRPER" darstellbar, die aus Aggregaten von denaturiertem Hämoglobin bestehen und aufgrund der fehlenden Milz nur verlangsamt abgebaut und aus dem

Erythrozyten entfernt werden (Crosby,1963; Holroyde et al., 1969; Peters,1970). Das Auftreten von Innenkörpern im Erythrozyten nach einer Milzentfernung wird mit der durch die Operation verlorengegangenen pitting-function der Milz erklärt (Pribilla,1967).

Schon wenige Tage nach der Milzentfernung werden im Lichtmikroskop SIDEROZYTEN gefunden (Abb.2). Bei diesen handelt es sich um ca. 0.5 µm große, aus nichthämoglobingebundenem Eisen bestehende basisch anfärbbare Granula, die im peripheren Abschnitt des Erythrozytenzytoplasmas lokalisiert sind und häufig zu mehreren pro Zelle (bis zu 8 Granula/Zelle) vorkommen (Meythaler et al.,1960; Koyama et al.,1962; Pribilla,1967).

Als weitere qualitative Veränderung nach Splenektomie werden in Erythrozyten intrazelluläre Vakuolen gefunden, die p.op. in 10-20 % der Erythrozyten vorkommen und beim nicht splenektomierten Tier höchstens 0.2% der Erythrozyten ausmachen. Es wird angenommen, daß es sich bei den intrazellulären Vakuolen um degenerierte Zellbestandteile handelt. Im Gegensatz zu den Innenkörpern, die nach entsprechender Anfärbung im Lichtmikroskop dargestellt werden können, werden die zytoplasmatischen Vakuolen nur im Interferenzkontrastmikroskop sichtbar. Unter physiologischen Bedingungen filtert die Milz die vakuolisierten Zellen aus dem Kreislauf oder "pickt" die Vakuole heraus, ohne dabei die Zelle an sich zu zerstören. Pro Zelle können 10-20 Vakuolen gefunden werden (Koyama et al.,1962; Holroyde und Gardner, 1970).

Darüberhinaus erfährt auch die Gesamtform der Erythrozyten p.op. einen Wandel. Die Erythrozyten werden groß und flach,

obwohl sie ihr ursprüngliches Volumen beibehalten. Derartige Zellen werden als "TARGET-ZELLEN" bezeichnet und zeichnen sich durch ihre hohe Resistenz gegenüber hypotonen Salzlösungen aus. Target-Zellen gelten neben den oben angeführten Veränderungen der Erythrozyten als ein sicherer Indikator für Blutzellen von einem milzexstirpierten Patienten (Singer und Weisz,1945; Lorber,1958; Meythaler et al.,1960; Pribilla,1967).

Neben der schon erwähnten quantitativen Veränderung der Erythrozyten unterliegen auch die übrigen Blutzellen einer quantitativen, jedoch keiner qualitativen Veränderung. So ist unmittelbar nach der Milzentfernung ein deutlicher Anstieg der Retikulozytenzahl zu beobachten, da die Milz unter normalen Verhältnissen für die Aufnahme der wenigen noch mit einem Zellkern versehenen Erythrozyten verantwortlich ist, diese entkernt und die Erythrozyten schließlich unversehrt der Blutbahn zurückgibt.

Bei der Untersuchung des weißen Blutbildes ist eine deutliche Erhöhung der Leukozytenzahl und gleichzeitig eine Verschiebung im weißen Differentialblutbild zu finden. Die unmittelbar nach der Operation auftretende Leukozytose ist um einiges höher als nach anderen vergleichbaren Eingriffen; auch bleiben die hohen Leukozytenwerte im allgemeinen 2-3 Monate p.op. konstant (Palmer et al.,1951) und fallen nur sehr langsam auf ein normales Niveau zurück. In seltenen Fällen kann sogar noch Jahre p.op. eine Leukozytose diagnostiziert werden, wobei auch die Verschiebungen im Differentialblutbild bestehen bleiben können (Pribilla,1967).

Das Differentialblutbild weist p.op. eine Erhöhung der Lymphozyten- und Monozytenzahl auf (Pedersen und Videbaek,1966;

Jbrahim et al.,1980). Das Auftreten der Monozytose wird als ein kompensatorischer Effekt von Seiten des RES interpretiert (Crosby und Colonel,1963). Neben der Lymphozytose und der Monozytose ist häufig noch eine geringgradige Eosinophilie feststellbar (Meythalar et al.,1960; Streicher,1960). Schließlich sei noch die Erhöhung der Thrombozytenzahl erwähnt, die etwa 2-3 Wochen p.op. ihren Höchstwert erreicht und anschließend langsam (innerhalb von 2-3 Monaten) auf ihren Normalwert zurückgeht. Erklärbar ist dieser Anstieg der Thrombozytenzahl durch die nach der Operation fehlende lienale Speicherungsfähigkeit. Die Blutplättchenzahl steigt deshalb bei gleichbleibender Produktion so lange, bis sich die Produktionsstätte an die geänderten Verhältnisse angepasst hat (Pribilla,1967; Lennert et al.,1969).

2.3. Einfluß der Milzexstirpation auf andere Organe und Gewebe

Funktionelle und morphologische Folgeerscheinungen nach der Entnahme dieses mit so vielfältigen Funktionen behafteten Organs zeigen sich nicht nur in Veränderungen des Blutbildes, sondern auch bei anderen Organen.

So wird beispielsweise der Erythrozytenabbau p.op. allmählich von anderen Organen kompensiert, wobei der Leber eine wesentliche Rolle zukommt (Singer und Weisz,1945; Schlegel und Böttner,1954).

Auch der Thrombozytenabbau wird nach relativ kurzer Zeit p.op. von Leber und RES übernommen (Lennert et al.,1969). Die Leber ist daher als Hauptkompensationsorgan der Milz in den er-

sten Jahren nach der Operation stets vergrößert. Dies kann nicht als Hepatopathie interpretiert werden, sondern lediglich als eine Ersatzfunktion im Sinne einer Blutspeicherung einerseits und andererseits im Sinne einer mesenchymalen Hyperplasie, aus der eine Leberhypertrophie resultiert (Störmer und Kautzsch,1958).

Da bei der Splenektomie ein bedeutender Blutspeicher entfernt wird (Waldmann et al.,1960), besteht bei hoher Leistung eine verminderte Sauerstoffversorgung, die sich ganz besonders am im Training beanspruchten Herzmuskel zeigt (Herrath,1958). Diese Tatsache scheint auch die Erklärung zu sein für die aus der Arbeitsmedizin nach Splenektomie bekannte Leistungsschwäche bei physischer Beanspruchung (Lennert et al.,1969), die beim Menschen zu 20% Leistungsverminderung führt und häufig von kardialen Beschwerden begleitet wird (Ingvar und Rayner,1950).

Die Splenektomie beeinflußt ferner auch den portalen Kreislauf, da durch die bei der Exstirpation gesetzte Ligatur an der V.lienalis, einer der größten Zustromäste der V.portae, der Blutstrom zum portalen System um 10-35% vermindert wird. So ist beim splenektomierten Hund der Pfortaderdruck und damit verbunden auch der Cavadruck niedriger als normal, der arterielle Druck dagegen etwas erhöht. Der Pfortaderdruck ist p.op. nicht nur niedriger, sondern verliert auch noch seine Elastizität, wodurch eventuelle Druckschwankungen, wie sie z.B. im Schockzustand vorkommen, sehr viel langsamer ausgeglichen werden können. Durch den stark reduzierten Druckausgleichsmechanismus wird im Schock oder auch bei größeren Blutverlusten die schon durch die Splenektomie stark reduzierte

Sauerstoffsättigung des Pfortaderblutes noch weiter herabgesetzt, was letztlich zu einer Sauerstoffversorgungsstörung der Leber führt.

Die Milzexstirpation wirkt sich ferner auch auf das Bindegewebe aus, da histologisch nach Splenektomie eine mangelhafte Regeneration des Bindegewebes festgestellt werden kann. Diese Folgeerscheinung wird insbesondere bei Wundheilungsstörungen und Nahtdehiszenzen, die beim Hund nach einer Laparotomie etwa 10% betragen, deutlich. Der Wundheilungsprozess nach Milzentnahme wird im allgemeinen mit dem nach Cortisongabe verglichen (Streicher und Herion,1959).

Beim Menschen ist darüberhinaus p.op. eine zeitlebens vorhandene vegetative Unausgeglichenheit zu beobachten (Störmer und Kautzsch,1958).

2.4. Immunologische Veränderungen nach Splenektomie

Über die immunologische Situation nach dem operativen Eingriff einer Splenektomie existieren für Carnivoren keine speziellen Literaturangaben, so daß hier lediglich Ergebnisse aus der Humanmedizin angeführt werden, die sicherlich nicht ohne weiteres auf den Hund übertragen werden können, jedoch einen Anreiz zu vergleichenden Untersuchungen bei Carnivoren darstellen.

Die Milz, ein zur Phagozytose und Antikörperbildung befähigtes Organ (Pribilla,1967) filtert unter physiologischen Bedingungen die im Blut sich befindenden Bakterien aus der Blutbahn und phagozytiert sie (Haller,1970; Chilcote et al.,

1976). Nach der Entnahme der Milz wird dementsprechend eine verminderte Phagozytosebereitschaft beobachtet (Chilcote et al.,1976), da von der Milz das für die Phagozytose verantwortliche Peptid Tuftsin nicht weiter gebildet werden kann (Winkelstein und Lambert,1975; Ammann et al.,1977).

Neben einer verminderten zellulären Abwehr wird nach einer Splenektomie auch eine verminderte humorale Abwehr angetroffen. Entsprechend deutlich verringert ist die Anzahl der IgM-Antikörper (Winkelstein und Lambert,1975; Dickerman,1979). Das Absinken des IgM-Pegels ist unabhängig von der Indikation der Milzentnahme und auch vom Zeitpunkt nach der Operation (Lennert und Mondorf,1970). Aufgrund der allgemeinen Immunschwäche sind entmilzte Patienten in hohem Maße anfällig gegenüber Infektionen, was besonders ausgeprägt bei Kleinkindern zu beobachten ist. In einer durchschnittlichen Kinderpopulation werden weniger als 1% splenektomierte Kinder angetroffen; Horan und Colebatch (1962) fanden, daß im Durchschnitt 12% der operierten Kinder an Infektionen erkranken, von denen 3.5% einen tödlichen Ausgang nehmen und 5.6% lebensbedrohlich verlaufen. Die Infektionen verlaufen häufig septikämisch. Als Erreger wurden Pneumokokken, E.coli, Herpes influenzae, Meningicoccus, Streptococcus haemolyticus, Staphylococcus pyogenes und Salmonella typhimurium nachgewiesen. Prädominant sind Pneumokokken und andere penicillinempfindliche Erreger (Horan und Colebatch,1962; Chilcote et al., 1976). Diese als O.P.S.I.-Syndrom (Overwhelming Post Splenectomy Infection) nach Milzentnahme insbesondere bei Kleinkindern auftretenden Infektionen nehmen im allgemeinen mit zunehmendem Alter an Häufigkeit ab (Maron und Maloney,1972). Das O.P.S.I.-

-Syndrom wird meist in den ersten 2-3 Jahren nach Splenektomie angetroffen, jedoch gibt es nicht selten Fälle, bei denen Septikämien erst wesentlich später auftreten (Horan und Colebatch, 1962; Pribilla,1967;). Balfanz et al.(1976) beschreiben O.P.S.I.-Syndrom-Fälle, die zwischen 11 Monaten und 15 Jahren nach Splenektomie auftreten. Derartige Septikämien verlaufen meist perakut, der Tod erfolgt häufig innerhalb der ersten 10 Stunden nach dem Erscheinen der Krankheitssymptome (Horan und Colebatch, 1962; Eraklis et al.,1967). Eine derart erhöhte Infektanfälligkeit wird interessanterweise auch bei Kindern mit angeborener Asplenie gefunden (Horan und Colebatch,1962).

Um die splenektomierten Patienten vor solchen, nicht selten tödlich verlaufenden Infektionen zu schützen, wird eine prophylaktische Antibiotikagabe empfohlen, wobei das Mittel der Wahl Penicillin ist, da fast alle für das O.P.S.I.-Syndrom verantwortlichen Erreger eine hohe Penicillinempfindlichkeit aufweisen. Penicillin soll ca. 2 Jahre p.op. verabreicht werden (Horan und Colebatch,1962; Haller,1970; Hancock et al.,1976). Eine weitere Möglichkeit der Infektionsprophylaxe bietet heute die Anwendung von polyvalenten Polysaccharid-Vakzinen, die im Hinblick auf die Prädominanz der Pneumokokken als Erreger des O.P.S.I.-Syndroms entwickelt wurden und eine aktive Immunität gegen Pneumokokken ermöglichen (Bisno,1971; Balfanz et al., 1976; Ammann et al.,1977).

Neben einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber bakteriellen Infektionen zeigen splenektomierte Patienten auch eine relativ große Toleranz gegenüber Parasiten, so daß nicht selten eine entsprechend heftig verlaufende Parasitose beobachtet werden kann (Shinefield,1966).

2.5. Möglichkeiten der Erhaltung der Milzfunktion nach Milztrauma

Um die nachteiligen hämatologischen und immunologischen Auswirkungen einer Splenektomie zu verhindern, wurden in den letzten Jahren verschiedene Behandlungsmethoden entwickelt, die ein traumatisch rupturiertes Milzgewebe zumindest funktionell erhalten helfen. Dabei werden operative, halb-konservative und rein konservative Behandlungsmethoden unterschieden.

2.5.1. Operative Verfahren

2.5.1.1. Homologe Milztransplantation

ORTHOTOPE TRANSPLANTATION: Carrell (1908) führte erstmals die orthotope Milztransplantation in Form einer Reimplantation durch. Das Spenderorgan wird dabei unter Beibehaltung seiner physiologischen Lagebeziehung in den Empfänger eingepflanzt, die jeweils entsprechenden Gefäße werden End-zu-End anastomosiert.

Die von Paulus (1975) experimentell an Hunden durchgeführten orthotopen Milztransplantationen zeigten deutlich die Problematik der Thrombenbildung im Bereich der End-zu-End-Anastomose auf, die bei zahlreichen Versuchstieren ad exitum letalem führte. Bei Versuchstieren, die keine Thrombenbildung aufwiesen, traten am 2.-4.Tag p.op. Inappetenz, Durchfall und andere Störungen des Allgemeinbefindens auf. Daneben entstanden bei fast allen Tieren entzündliche Hautveränderungen, die nach 7-10 Tagen zur völligen Allopezie führten.

Die Abstoßung der Transplantate erfolgte 1-3 Wochen p.op., der Höhepunkt der Abstoßungsreaktion war nach 8-10 Tagen erreicht. Die Tiere verstarben meist an dem fortschreitenden Gewebsuntergang mit konsekutiver Resorption, nur wenige Tiere überlebten diese kritische postoperative Phase. Die anschliessende Obduktion ließ eine völlige Nekrose des Transplantates erkennen. Ähnliche Befunde wurden auch von Schaaber (1974) beschrieben. Dieser Autor konnte jedoch auch zeigen, daß Tiere, die nach der Transplantation während 5 Monaten mit Immunsuppressiva behandelt wurden, eine signifikant erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit hatten, da das homologe Transplantat vital blieb. Unmittelbar nach dem Absetzen der Immunsuppressiva wurde das Transplantat allerdings nekrotisch und die Mehrzahl der Tiere ging ad exitum.

Die kritische postoperative Phase, die am 2.-4. Tag p.op. mit Inappetenz beginnt und sich kontinuierlich verschlechternd nach 2-3 Wochen zum Tod führt, ist mit den beiden aus der Transplantationsimmunologie stammenden Begriffen der "graft-versus--host"- und der "host-versus-graft"-Reaktion zu erklären. Da die Milz als einziges von allen Organen, die große Gefäße für die chirurgische Anastomosenbildung aufweisen, durch die beträchtliche Zahl an immunologisch kompetenten Zellen in der Lage ist, einen immunologischen Angriff auf den neuen Wirt zu starten, tritt im allgemeinen 2 Tage p.op. die "graft-versus--host"-Reaktion ein. Ihr folgt etwa am 4.Tag nach der Operation die "host-versus-graft"-Reaktion, die in den meisten Fällen über die "graft-versus-host"-Reaktion dominiert und zur völligen Nekrose des Implantates führt. Die "host-versus-graft"-

Reaktion verläuft entsprechend weniger heftig, wenn der Wirt mit Immunsuppressiva behandelt wird (Wheeler et al.,1962).

HETEROTOPE MILZTRANSPLANTATION: Das Spenderorgan wird bei dieser Art der Transplantation an einem Ort eingepflanzt, der nicht der physiologischen Lage entspricht (ektopisch). Bei der von Pierce (1961) beschriebenen Milztransplantation wurde die A.lienalis mit der A.carotis communis und die V.lienalis mit der V.jugularis anastomosiert. Eine modifizierte Anastomosierungsart wurde von Kountz et al.,(1962) vorgeschlagen; die Autoren setzen Anastomosen zwischen beiden großen Milzgefäßen und der A.iliaca communis oder externa und der V.iliaca communis. Paulus (1975) wiederholte diese Anastomosierung, verglich die Ergebnisse der heterotopen Transplantation mit denen der orthotopen Transplantation und fand, daß beide Möglichkeiten der homologen Transplantation zu identischen Ergebnissen führten.

2.5.1.2. Autotransplantation der Milz

Unter Autotransplantation versteht man die Reimplantation von körpereigenem Gewebe, d.h. die Implantation von Gewebe mit identischer genetischer Information an einen der nicht physiologischen Organlage entsprechenden Ort (Alvarez und Greco,1980). Bewährte Reimplantationsorte für körpereigenes Milzgewebe sind das subkutane Gewebe, wobei hier im allgemeinen nur ein kleiner Teil des autologen Milzgewebes reimplantiert wird (Tavassoli et al.,1973), das Netz (Schwartz et al.,1977) sowie das gesamte Peritoneum (Dickermann et al.,1979). Für eine Transplantation

in das Peritoneum ist eine Autotransplantatmenge von 10% des Gesamtmilzgewebes ausreichend (Tarnuzi und Smiley,1967).

Die Autotransplantation von Teilmilzgewebe ins Peritoneum kann verglichen werden mit dem häufig nach traumatischen Milzrupturen entstehenden Phänomen der "Splenosis", worunter die einige Monate oder Jahre nach der Milzverletzung auftretenden multiplen Implantate verstanden werden, die meistens in der gesamten Bauchhöhle verteilt vorkommen (Widmann und Laubscher, 1971). Die Autotransplantation ins Peritoneum kann demnach auch als "kontrollierte Splenosis" bezeichnet werden (Schwartz et al.,1977). Von den knötchenartigen blau-rötlich gefärbten Autotransplantaten, die eine Größe von maximal 3-7 cm erreichen, können bis zu 400 Stück in der gesamten Bauchhöhle verteilt vorkommen (Flemming et al.,1976). Diese Reimplantatknötchen werden von einer dicken fibrösen Pseudokapsel umgeben; die Blutversorgung der einzelnen Noduli erfolgt von vielen kleineren Gefäßen aus, die ausnahmslos von einer Seite des Reimplantates einwachsen (Dickerman et al.,1979). Der histologische Aufbau dieser Pseudokapsel ermöglicht es,die Splenosis bzw. Autotransplantate von den akzessorischen, während der Embryogenese angelegten Milzen zu unterscheiden. Kapseln von akzessorischen Milzen bestehen nämlich aus elastischen Fasern und Muskulatur und zeigen eine deutlich ausgeprägte Hilusregion mit großen Blutgefäßen, die bei Autotransplantaten immer fehlen (Widmann et al.,1971).

Die Milzautotransplantate unterliegen anfänglich einer häufig bis zur vollständigen Nekrose fortschreitenden Degeneration. Dieser degenerativ nekrotischen Phase folgt eine Re-

generation des Milzgewebes, das schließlich mikroskopisch vom Originalgewebe nicht mehr unterschieden werden kann (Tavassoli et al.,1973). Verantwortlich für das regenerative Stadium sind die während der Nekrose am Rand des Implantates persistierenden Retikulumzellen, die zentripetal in das nekrotische, im Inneren gelegene Milzgewebe penetrieren. Diese Retikulumzellen werden als die Vorläufer der Strukturelemente angesehen, da sie die entsprechende Potenz zur Differenzierung besitzen (Flemming et al.,1976). Die Regenerationsprozesse sind meist nach 30 Tagen abgeschlossen (Jandl,1960) und das neugebildete Milzautotransplantat histologisch (Jandl,1960; Tarnuzzi und Smiley,1967; Tavassoli et al.,1973) und funktionell (Trimble und Eason,1972; Tavassoli et al.,1973) nicht vom normalen Milzgewebe zu unterscheiden. Die aktiven Milzautotransplantate produzieren demnach auch Antikörper (Schwartz et al.,1977; Dickermann et al.,1979). Ferner bleibt die Opsonin- und leukophile Gamma-Globulin-Aktivität erhalten (Likhite,1978; Dickermann et al.,1979) und auch die Howell-Jolly-Körperchen können weiterhin aus den Erythrozyten entfernt werden (Pearson et al.,1978). Darüberhinaus werden durch die Implantation von autologem Gewebe die nach einer Splenektomie häufig tödlich verlaufenden, perakuten Infektionen reduziert (Pearson et al.,1978; Neilau und Perry,1980).

2.5.1.3. Die Milznaht

Um die Milz nach traumatisch bedingten Verletzungen in toto zu erhalten, wird von einigen Autoren das Nähen der Milzkapsel mit Catgut empfohlen (Douglas und Simpson,1971; LaMura et al.,1977).

2.5.1.4. Partielle Splenektomie

DeBoer et al.(1972) fanden, daß nach Entfernung der verletzten Milzpartie, korrekter Blutstillung mit einem Hämostyptikum und Milzkapselnaht die für eine Splenektomie charakteristischen Blutbildveränderungen ausbleiben. Greco und Alvarez (1981) zeigten experimentell an Ratten, daß eine Teilsplenektomie nur angezeigt ist, wenn die Hilusgefäße bei dem Trauma unverletzt bleiben. In diesen Fällen können bis zu 80% der Milz entfernt werden, da das verbliebene Restmilzgewebe hypertrophiert und nicht selten das Ausmaß des ursprünglichen Milzgewebes sogar übersteigt.

2.5.2. Halb-konservative Methoden

2.5.2.1. Abdeckung des Defektes mit synthetischen Monomeren

Wenn die verletzte Fläche der Milz nicht allzu starke Blutungen aufweist und nicht zu groß ist, kann der Defekt mit Cyanoacryl-Monomeren versorgt werden. Hierzu ist eine Laparotomie erforderlich (Grosfeld und Ranockah,1976).

2.5.2.2. Verabreichung von Milzsuspension

Longerbeam et al.(1961) beschreiben eine Technik zur Herstellung von Milzsuspension aus körpereigenem Milzgewebe, das aufgrund einer traumatisch bedingten Milzruptur entfernt werden mußte. Reine Pulpasuspension wird dabei intravenös in einer

Dauertropfinfusion verabreicht. Mit dieser Methode werden insbesondere beim Kleintier gute Ergebnisse erzielt. Nach Ansicht der Autoren bietet die aufbereitete Milzsuspension einen besseren Schutz gegen Infektionen als Ganz-Milz-Autotransplantate, da bei der Homogenisation der Milz die einzelnen lebenden Milzzellen frei verfügbar gemacht werden können.

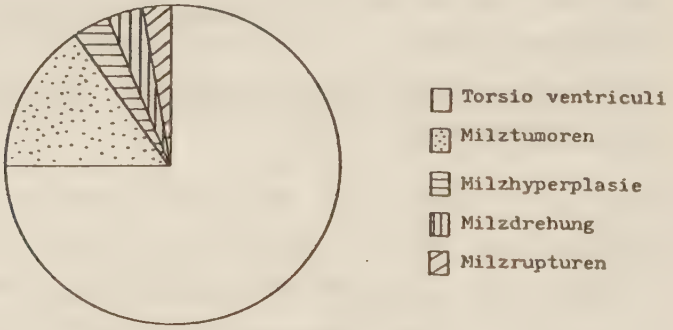
2.5.3. Konservative Methoden

Bei kleineren Verletzungen der Milz nach einem Trauma wird von Douglas und Simpson (1971) eine konservative Behandlungsmethode empfohlen. Der Patient muß dabei unter ständiger, fachmännischer Beobachtung stehen, da eine akute Verblutungsgefahr ins Abdomen besteht. Die Autoren empfehlen die Verabreichung von frischem Vollblut, Plasmaexpander und anderen Infusionslösungen per Dauertropf.

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. Einführung

Zwischen 1976 und 1982 wurden an der Chirurgischen Universitätstierklinik München 99 Hunde verschiedener Rassen splenektomiert. Die Hauptindikationen waren Stauungsmilz bei Torsio ventriculi (75% aller im oben genannten Zeitraum splenektomierten Tiere), Milztumor (15%), Milzhyperplasie (3%), Milzdrehung (3%) und Milzrupturen (2%). Die Indikationen sind in Fig.1 zusammengefasst:



Im Rahmen dieser Arbeit stellte sich heraus, daß 52% der splenektomierten Tiere zum Zeitpunkt des Beginns der vorliegenden Arbeit bereits verstorben waren. 73% dieser Tiere, meist wegen Torsio ventriculi operiert, verstarben entweder unmittelbar post operationem oder wurden wegen infauster Prognose eutha-

nasiert. Die eingeleitete Sektion ließ als Todesursache Intoxikationsschock, hypovolämischen Schock und Herz-Kreislaufversagen aufgrund vorhandener Herzklappenfehler bzw. sekundär entstandener Herzmuskeldegeneration erkennen. Die verbliebenen 27% der Patienten wurden als geheilt aus der Klinik entlassen; laut Besitzeraussage kennzeichneten Mattigkeit und Teilnahmslosigkeit das Verhalten der Tiere nach der Operation. Die Hunde wurden zu einem späteren Zeitpunkt extern euthanasiert. Ein Sektionsbefund dieser Hunde liegt nicht vor. Das Schicksal von weiteren 31% der Patienten konnte aus verschiedenen Gründen nicht aufgeklärt werden. Für die Untersuchungen standen daher 17 Hunde zur Verfügung.

3.2. Material und Methoden

Jedem der 17 zur Verfügung stehenden Hunde wurden etwa 6-8 ml Blut entnommen, für die hämatologischen Umtersuchungen wurde ein Aliquot davon (3 ml) in EDTA-beschichtete Plastikröhrchen, für die zellimmunologischen Untersuchungen ein weiteres Aliquot (4-5 ml) in mit Heparin novo^{R} (Novo Industrie, Mainz) versetzte Glaszentrifugenröhrchen (Assistant, Sondheim) gegeben. Alle mikroskopischen Untersuchungen wurden mit einem Leitz-Dialux-Mikroskop durchgeführt.

3.2.1. Hämatologische Methoden

3.2.1.1. Hämatokrit

Das EDTA-Blut wurde entsprechend der Mikrohämatokritmethode in HK-Kapillaren (Assistant, Sondheim) aufgezogen, 7 Minuten mit der Mikrohämatokritzentrifuge (Hettich, Tuttlingen) zentrifugiert und anschließend der Hämatokrit mit Hilfe der Hämatokrittabelle bestimmt.

3.2.1.2. Hämoglobin

EDTA-Blut wurde in Cyanomethämoglobin (Schubert, München) gegeben und nach Inkubation von etwa 5 Minuten bei 546 nm photometrisch (Eppendorf Photometer) bestimmt.

3.2.1.3. Bestimmung der Erythrozyten- und Leukozytenzahl

Beide Zellarten wurden mit dem Coulter Counter HC 222 CLINICON (Mannheim GmbH, Mannheim) bestimmt.

3.2.1.4. Differentialblutbild

Die luftgetrockneten Blutausstriche wurden nach Pappenheim gefärbt und unter Verwendung von Ölimmersionsobjektiven mikroskopisch differenziert.

3.2.1.4. Bestimmung der Thrombozytenzahl

EDTA-Blut wurde in einer Erythrozytenpipette mit Thrombofix^{R} (Gödecke, Freiburg) versetzt und nach 5minütiger Inkubation in eine Neubauer Zählkammer gegeben. Nach 10minütiger Sedimentation in der Kammer erfolgte die Zählung der Thrombozyten unter dem Phasenkontrastmikroskop.

3.2.1.6. Howell-Jolly-Körperchen

Der luftgetrocknete Blutausstrich wurde nach 4minütiger Fixierung in acetonfreiem Methylalkohol 15 Minuten mit Giemsa-Lösung gefärbt. Die Howell-Jolly-Körperchen können als dunkelblaue Körperchen im Randbereich des Erythrozytenplasmas identifiziert werden (Abb.1).

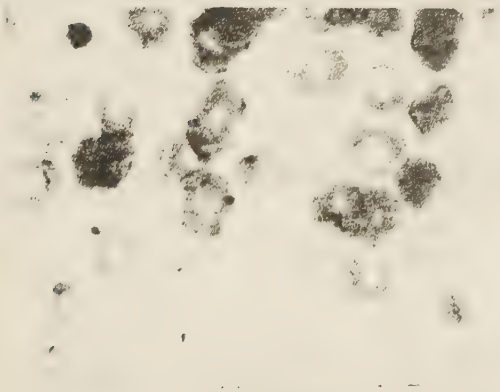


Abb.1. Howell-Jolly-Körperchen (x1500).

3.2.1.7. Siderozyten

Zur Sichtbarmachung nicht hämoglobingebundenen Eisens wurden nach Pappenheim gefärbte Blutausstriche in eine frisch zubereitete Lösung aus 1g Ferrocyankalium, 1ml 37% HCl und 100ml aqua dest. für etwa 4 Minuten gegeben. Anschließend wurde mit aqua dest.gewaschen. Unter Verwendung von Ölimmersionsobjektiven können eisenpositive, violett angefärbte Granula im Erythrozytenplasma identifiziert werden (Abb.2).

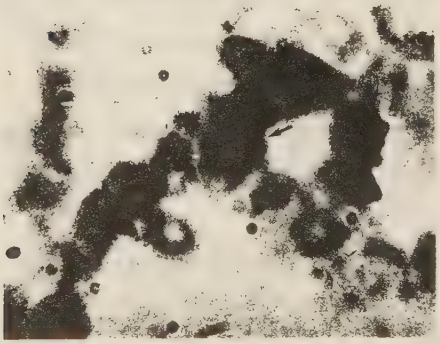


Abb.2. Siderozyten (x1370).

3.2.2. Zellimmunologische Methoden

3.2.2.1. Bakterienstamm

Für den Phagozytosenachweis wurde ein Stamm von Staphylococcus epidermidis verwendet, der den Laborkulturen von Prof.

Buschmann, München, entstammt und auf Blutagarnährböden (Wild & Co., Basel) optimales Wachstum zeigt. Der Bakterienstamm wurde unter sterilen Bedingungen bei 4°C gehalten. 24 Stunden vor Beginn der Versuche wurde ein Einösenausstrich durchgeführt; die Bakterien wurden bei 38°C kultiviert.

3.2.2.2. Phagozytosenachweis

Die nach 24stündiger Bebrütung gewachsenen Bakterienkolonien wurden mit physiologischer Kochsalzlösung vom Blutagarnährboden abgeschwemmt und 2-3 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Mit Hilfe einer Verdünnungsreihe wurde die Bakteriendichte photometrisch ermittelt und eine Bakteriensuspension von etwa 9×10^8 Bakterien/ml hergestellt. 1ml dieser Bakteriensuspension wurde mit 1ml heparinisiertem Blut versetzt und 30 Minuten bei 39°C inkubiert. Anschließend wurde ein Blutausstrich angefertigt und nach Pappenheim gefärbt. Unter Verwendung von Ölimmersionsobjektiven konnte der Phagozytoseindex (= Anteil der neutrophilen Granulozyten mit phagozytierten Bakterien/Gesamtzahl der neutrophilen Granulozyten) mikroskopisch ermittelt werden. Abb.3 zeigt einen neutrophilen Granulozyten, der im Zytoplasma mehrere phagozytierte Staphylococcen enthält.

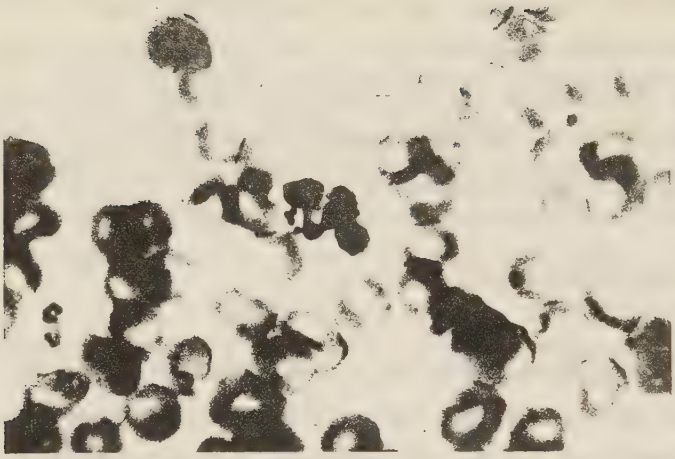


Abb.3. Neutrophiler Granulozyt mit phagozytierten Staphylococcen (x1700).

3.2.3. Statistische Methoden

Die Genauigkeit der in der vorliegenden Arbeit angeführten Daten wird sowohl durch Zählfehler als auch durch die individuelle Variabilität der untersuchten Tiere eingeschränkt. Zur Verringerung des Zählfehlers wurden alle hämatologischen und zellimmunolgischen Werte in einer Doppelbestimmung ermittelt. Die in der Kasuistik angeführten Daten stellen daher das arithmetische Mittel aus zwei unabhängigen Bestimmungen dar.

Zur Ermittlung der Vergleichswerte in den Tabellen 1-3 wurde das arithmetische Mittel aus 17 beziehungsweise 9 durch Doppelbestimmung ermittelten Einzelwerte berechnet. Die Stan-

dardabweichung σ des Mittels errechnet sich nach

(1) $$\sigma = \sqrt{(x-\bar{x})^2/n(n-1)}$$

Die Stichproben aus der Gruppe der splenektomierten (m) und der autotransplantierten (n) Tiere wurden ferner mittels einer non-parametrischen Methode verglichen (Tab.3). Es wurde der auf dem sogenannten Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben basierende Rangtest von Mann und Whitney angewendet (in Sachs, S.230ff., 1974). Die Prüfgrößen U_1 und U_2 wurden nach folgender Formel berechnet:

(2) $$U_1 = mn + m(m+1)/2 - R_1$$

(3) $$U_2 = mn + n(n+1)/2 - R_2$$

(4) $$U_1 + U_2 = mn$$

Da die Stichprobenumfänge in der vorliegenden Arbeit nicht zu klein waren ($m = 8$, $n = 8$), ließ sich ein $\hat{z}$-Wert (Standardnormalvariable) berechnen:

(5) $$\hat{z} = |U - mn/2| \; / \; \sqrt{mn(m + n + 1)/12}$$

Der erhaltene Wert $\hat{z}$ wurde an Hand der Standardnormalverteilung beurteilt (Tab.14 oder Tab.43 in Sachs, 1974).

3.3. Ergebnisse der hämatologischen und zellimmunologischen Untersuchungen an splenektomierten Hunden

3.3.1. Kasuistik

A. Patienten 1-10 (Untersuchung 2-12 Monate nach Splenektomie)

Patient 1: Entlebucher Sennenhund, m, 2 1/4 Jahre

Vorgeschichte: Im Alter von 2 Jahren Splenektomie wegen Immunopathie mit Anämie und Fieberschüben einhergehend.

Postoperative Beschwerden: deutliche Leistungsschwäche.

Zeitpunkt der Nachuntersuchung: 2 Monate und 4 Monate nach Splenektomie.

HÄMATOLOGISCHE BEFUNDE:

a) 2 Monate p.op.:

Rotes Blutbild

Erythrozyten:	$2.42 \times 10^6/\mu l$
Hämatokrit :	24 V%
Hämoglobin :	6.4 g%
Howell-Jolly-Körperchen:	6.5%
Siderozyten:	14.8%

Weißes Blutbild

Leukozyten:	15.000/µl
Lymphozyten:	17
Monozyten:	12
Eosinophile Granulozyten:	6
Basophile Granulozyten:	-

Segmentkernige Granulozyten:	65
Stabkernige Granulozyten:	-
Thrombozyten:	390.000/µl
Phagozytoseindex:	26.2%

b) 4 Monate p.op.:

Rotes Blutbild:	
Erythrozyten:	6.17×10^6/µl
Hämatokrit:	43 V%
Hämoglobin:	14.3 g%
Howell-Jolly-Körperchen:	5.5%
Siderozyten:	7.4%
Weißes Blutbild:	
Leukozyten:	14.600/µl
Lymphozyten:	9
Monozyten:	13
Eosinophile Granulozyten:	-
Basophile Granulozyten:	-
Segmentkernige Granulozyten:	77
Stabkernige Granulozyten:	1
Thrombozyten:	307.000/µl
Phagozytoseindex:	14%

ZUSAMMENFASSUNG:

2 Monate postoperativ: deutliche Anämie, erniedrigter Hämatokrit, Auftreten von Howell-Jolly-Körperchen und Siderozyten, Leukozytose, Monozytose, geringgradige Eosinophilie.

4 Monate postoperativ: Auftreten von Howell-Jolly-Körperchen und Siderozyten, Leukozytose, Monozytose. Abfall des Phagozytoseindex von 26.2% auf 14.0%. Seit der Splenektomie Leistungsschwäche.

Patient 2: Deutscher Schäferhund, m, 11 1/2 Jahre

Vorgeschichte: Im Alter von 11 Jahren Splenektomie wegen Stauungsmilz infolge einer Torsio ventriculi.

Postoperative Beschwerden: schuppiges Hautekzem, Herzinsuffizienz, daher auf Digitalis (Lanitop^{R}) eingestellt; deutlicher Leistungsabfall, insbesondere bei längerer Belastung.

HÄMATOLOGISCHE BEFUNDE:

Rotes Blutbild:

Erythrozyten:	5.44x10^{6}/µl
Hämatokrit:	40 V%
Hämoglobin:	13.6 g%
Howell-Jolly-Körperchen:	4.4%
Siderozyten:	10.5%

Weißes Blutbild:

Leukozyten:	11.800/µl
Lymphozyten:	27
Monozyten:	8
Eosinophile Granulozyten:	5
Basophile Granulozyten:	1
Segmentkernige Granulozyten:	56
Stabkernige Granulozyten:	3

Thrombozyten:	420.000/µl
Phagozytoseindex:	4.35%

ZUSAMMENFASSUNG:

6 Monate postoperativ: geringgradige Anämie, erniedrigter Hämatokrit, Auftreten von Howell-Jolly-Körperchen und Siderozyten, Monozytose, leichte Eosinophilie, erniedrigter Phagozytoseindex. Ferner kardiale Störungen, Leistungsschwäche, schuppiges Hautekzem.

Patient 3: Rauhaardackel, m, 11 1/2 Jahre

Vorgeschichte: Im Alter von 11 Jahren Splenektomie wegen eines Lymphoms der Milz mit gleichzeitiger Perisplenitis.

Postoperative Beschwerden: Herzinsuffizienz, daher auf Digitalis (Lanitop^{R}) eingestellt; schon bei geringer Belastung deutlicher Leistungsabfall.

HÄMATOLOGISCHE BEFUNDE:

Rotes Blutbild:

Erythrozyten:	6.78×10^{6}/µl
Hämatokrit:	45V%
Hämoglobin:	15.5 g%
Howell-Jolly-Körperchen:	4.2%
Siderozyten:	6.3%

Weißes Blutbild:

Leukozyten:	12.900/µl
Lymphozyten:	21
Monozyten:	20

Eosinophile Granulozyten:	3
Basophile Granulozyten:	-
Segmentkernige Granulozyten:	53
Stabkernige Granulozyten:	3
Thrombozyten:	720.000/µl
Phagozytoseindex:	4%

ZUSAMMENFASSUNG:

6 Monate postoperativ: Auftreten von Howell-Jolly-Körperchen und Siderozyten, Leukozytose, Monozytose, Thrombozytose, erniedrigter Phagozytoseindex. Ferner Herzinsuffizienz und Leistungsschwäche.

Patient 4: Kuvacz, m, 9 1/2 Jahre

Vorgeschichte: Im Alter von 9 Jahren Splenektomie wegen Stauungsmilz infolge Torsio ventriculi.

Postoperative Beschwerden: ein von der Art der Fütterung unbeeinflußter starker Gewichtsverlust.

HÄMATOLOGISCHE BEFUNDE:

Rotes Blutbild:

Erythrozyten:	5.70×10^6/µl
Hämatokrit:	40 V%
Hämoglobin:	13.6 g%
Howell-Jolly-Körperchen:	5.8%
Siderozyten:	16.4%

Weißes Blutbild:

Leukozyten:	8.400/µl

Lymphozyten:	18
Monozyten:	8
Eosinophile Granulozyten:	10
Basophile Granulozyten:	-
Segmentkernige Granulozyten:	63
Stabkernige Granulozyten:	1
Thrombozyten:	225.000/µl
Phagozytoseindex:	3.5%

ZUSAMMENFASSUNG:

6 Monate postoperativ: erniedrigte Hämatokrit- und Hämoglobinwerte, Auftreten von Howell-Jolly-Körperchen und Siderozyten, Monozytose, Eosinophilie, erniedrigter Phagozytoseindex. Seit der Operation starker Gewichtsverlust (7kg).

Patient 5: Mittelschnauzer, m, 13 1/2 Jahre.

Vorgeschichte: Im Alter von 12 Jahren Splenektomie wegen knotiger Milzhyperplasie.

Postoperative Beschwerden: myodegenerativer Herzmuskelschaden, daher auf Digitalis (Lanitop^{R}) eingestellt; schon bei geringer Belastung deutliche Leistungsminderung.

HÄMATOLOGISCHE BEFUNDE:

Botes Blutbild:

Erythrozyten:	5.65×10^{6}/µl
Hämatokrit:	40 V%
Hämoglobin:	14.1 g%

Howell-Jolly-Körperchen:	3%
Siderozyten:	4.8%
Weißes Blutbild:	
Leukozyten:	12.100/µl
Lymphozyten:	23
Monozyten:	-
Eosinophile Granulozyten:	1
Basophile Granulozyten:	-
Segmentkernige Granulozyten:	76
Stabkernige Granulozyten:	-
Thrombozyten:	260.000/µl
Phagozytoseindex:	8.5%

ZUSAMMENFASSUNG:

6 Monate postoperativ: geringgradig erniedrigter Hämatokrit- und Hämoglobinwert, Auftreten von Howell-Jolly-Körperchen und Siderozyten, Leukozytose, erniedrigter Phagozytoseindex. Ferner Herzinsuffizienz und Leistungsschwäche.

3 Monate nach der Untersuchung mußte das Tier wegen schwerster cardialer Störungen, die Rückstauungserscheinungen in der Lunge und den Extremitäten verursachten, euthanasiert werden.

Patient 6: Rauhaardackel, w, 9 1/2 Jahre.

Vorgeschichte: Im Alter von 8 1/2 Jahren Splenektomie wegen Milzhyperplasie.

Postoperative Beschwerden: Herzinsuffizienz, deshalb auf Digitalis (Lanitop^{R}) eingestellt; deutliche Leistungsminderung.

HÄMATOLOGISCHE BEFUNDE:

Rotes Blutbild:

Erythrozyten:	5.800x10^{6}/µl
Hämatokrit:	43 V%
Hämoglobin:	14.9 g%
Howell-Jolly-Körperchen:	4.4%
Siderozyten:	16.8%

Weißes Blutbild:

Leukozyten:	8.600/µl
Lymphozyten:	22
Monozyten:	2
Eosinophile Granulozyten:	2
Basophile Granulozyten:	-
Segmentkernige Granulozyten:	74
Stabkernige Granulozyten:	-
Thrombozyten:	610.000/µl
Phagozytoseindex:	15.7%

ZUSAMMENFASSUNG:

12 Monate postoperativ: Auftreten von Howell-Jolly-Körperchen und Siderozyten, Thrombozytose, erniedrigter Phagozytoseindex. Ferner kardiale Beschwerden und Leistungsschwäche.

Patient 7: Dogge, w, 7 1/2 Jahre.

Vorgeschichte: Im Alter von 6 1/2 Jahren Splenektomie wegen Stauungsmilz infolge Torsio ventriculi.

Postoperative Beschwerden: schon bei geringer Belastung deutliche Leistungsschwäche.

HÄMATOLOGISCHE BEFUNDE:

Rotes Blutbild:

Erythrozyten:	$5.61 \times 10^6/\mu l$
Hämatokrit:	47 V%
Hämoglobin:	14.99 g%
Howell-Jolly-Körperchen:	3.7%
Siderozyten:	7.9%

Weißes Blutbild:

Leukozyten:	7.700/µl
Lymphozyten:	27
Monozyten:	3
Eosinophile Granulozyten:	12
Basophile Granulozyten:	-
Segmentkernige Granulozyten:	57
Stabkernige Granulozyten:	1
Thrombozyten:	310.000/µl
Phagozytoseindex:	14.2%

ZUSAMMENFASSUNG:

12 Monate postoperativ: Auftreten von Howell-Jolly-Körperchen und Siderozyten, Eosinophilie, erniedrigter Phagozytoseindex. Leistungsschwäche.

14 Tage nach der Untersuchung Einlieferung wegen Torsio

ventriculi-Rezidiv; anschließend Operation. Patient wurde 4 Tage nach der Zweitoperation wegen infauster Prognose euthanasiert. Während dieser Zeit waren labordiagnostisch stark erhöhte Leberwerte und eine hochgradige Leukozytose nachzuweisen. Klinisch war auskultatorisch eine starke Herzinsuffizienz diagnostizierbar, die durch Antiarrhythmika und Digitalispräparate nicht zu beeinflussen war. Das EKG ließ einen Herzmuskelschaden erkennen. Die anschließende Obduktion ergab degenerative Leberveränderungen sowie hypoxisch bedingte Herzmuskelschäden.

Patient 8: Deutscher Schäferhund, m, 9 Jahre.

Vorgeschichte: Im Alter von 8 Jahren Splenektomie wegen Stauungsmilz infolge Torsio ventriculi.

Postoperative Beschwerden: keine. Der Hund kann weiterhin sportmäßig geführt werden.

HÄMATOLOGISCHE BEFUNDE:

Rotes Blutbild:

Erythrozyten:	$4.05 \times 10^6/\mu l$
Hämatokrit:	45 V%
Hämoglobin:	16.6 g%
Howell-Jolly-Körperchen:	3.9%
Siderozyten:	6.9%

Weißes Blutbild:

Leukozyten:	12.600/µl

Lymphozyten:	23
Monozyten:	3
Eosinophile Granulozyten:	7
Basophile Granulozyten:	-
Segmentkernige Granulozyten:	67
Stabkernige Granulozyten:	-
Thrombozyten:	340.000/µl
Phagozytoseindex:	10.5%

ZUSAMMENFASSUNG:

12 Monate postoperativ: erniedrigte Erythrozytenzahl, Auftreten von Howell-Jolly-Körperchen und Siderozyten, Leukozytose, Eosinophilie, erniedrigter Phagozytoseindex.

Patient 9: Deutscher Schäferhund, m, 10 Jahre.

Vorgeschichte: Im Alter von 9 Jahren Splenektomie wegen Stauungsmilz infolge Torsio ventriculi.

Postoperative Beschwerden: häufiger Durchfall, gelegentlich mit begleitendem Temperaturanstieg; generalisiertes, eitriges Hautekzem, drastischer Leistungsabfall;wiederholt Herzattacken, daraufhin auf Digitalis (Lanitop^{R}) eingestellt.

HÄMATOLOGISCHE BEFUNDE:

Rotes Blutbild:

Erythrozyten:	4.70×10^{6}/µl
Hämatokrit:	45 V%
Hämoglobin:	14.7 g%

Howell-Jolly-Körperchen:	9.2%
Siderozyten:	5.4%
Weißes Blutbild:	
Leukozyten:	14.350/µl
Lymphozyten:	46
Monozyten:	3
Eosinophile Granulozyten:	18
Basophile Granulozyten:	-
Segmentkernige Granulozyten:	31
Stabkernige Granulozyten:	2
Thrombozyten:	290.000/µl
Phagozytoseindex:	13.1%

ZUSAMMENFASSUNG:

12 Monate postoperativ: Anämie, Auftreten von Howell-Jolly-Körperchen und Siderozyten, Leukozytose, Lymphozytose, Eosinophilie, erniedrigter Phagozytoseindex. Ferner kardiale Beschwerden, Leistungsschwäche, Durchfall mit Temperaturerhöhung und eitrige Dermatitis.

Patient 10: Doggen-Deutscher Schäferhund-Bastard, m, 13 Jahre.

Vorgeschichte: Im Alter von 12 Jahren Splenektomie wegen Milzlymphoms.

Postoperative Beschwerden: schuppiges Hautekzem,deutliche Leistungsminderung.

HÄMATOLOGISCHE BEFUNDE:

Rotes Blutbild:

Erythrozyten:	$5.33 \times 10^6/\mu l$
Hämatokrit:	46 V%
Hämoglobin:	15.8 g%
Howell-Jolly-Körperchen:	4.4%
Siderozyten:	7.0%
Weißes Blutbild:	
Leukozyten:	9.700/µl
Lymphozyten:	35
Monozyten:	7
Eosinophile Granulozyten:	7
Basophile Granulozyten:	-
Segmentkernige Granulozyten:	51
Stabkernige Granulozyten:	-
Thrombozyten:	80.000/µl
Phagozytoseindex:	4.5%

ZUSAMMENFASSUNG:

12 Monare postoperativ: erniedrigte Erythrozytenzahl, Auftreten von Howell-Jolly-Körperchen und Siderozyten, Lymphozytose, Monozytose, Eosinophilie, Thrombopenie, erniedrigter Phagozytoseindex. Leistungsschwäche und schuppiges Hautekzem.

Etwa 4 Wochen nach der Untersuchung mußte der Hund wegen moribunden Allgemeinbefindens euthanasiert werden. Ein Sektionsbefund liegt nicht vor.

B) Patienten 11-17 (Untersuchung später als 12 Monate nach Splenektomie)

Patient 11: Kerry-Blue-Terrier, m, 12 Jahre.

Vorgeschichte: Im Alter von 10 Jahren Splenektomie wegen Milztumors (Tumorart unbekannt).

Postoperative Beschwerden: deutliche Leistungsminderung (Hund soll vorwiegend schlafen);

Herzmuskeldegeneration, daher auf Digitalis (Lanitop^{R}) eingestellt.

HÄMATOLOGISCHE BEFUNDE:

Rotes Blutbild:

Erythrozyten:	$4.81 \times 10^{6}/\mu l$
Hämatokrit:	40 V%
Hämoglobin:	12.9 g%
Howell-Jolly-Körperchen:	3.7%
Siderozyten:	7.5%

Weißes Blutbild:

Leukozyten:	9.700/µl
Lymphozyten:	23
Monozyten:	13
Eosinophile Granulozyten:	-
Basophile Granulozyten:	-
Segmentkernige Granulozyten:	64
Stabkernige Granulozyten:	-
Thrombozyten:	670.000/µl
Phagozytoseindex:	5.4%

ZUSAMMENFASSUNG:

2 Jahre postoperativ: Anämie, erniedrigter Hämatokrit, Auftreten von Howell-Jolly-Körperchen und Siderozyten, Monozytose, Thrombozytose, erniedrigter Phagozytoseindex. Kardiale Beschwerden und Leistungsschwäche.

Patient 12: Hovawarth, m, 9 Jahre.

Vorgeschichte: Im Alter von 7 Jahren Splenektomie wegen Milzverlagerung nach rechts.

Postoperative Beschwerden: deutliche Leistungsschwäche.

HÄMATOLOGISCHE BEFUNDE:

Rotes Blutbild:

Erythrozyten:	$5.73 \times 10^6/\mu l$
Hämatokrit:	44 V%
Hämoglobin:	14.9 g%
Howell-Jolly-Körperchen:	7.0%
Siderozyten:	15.7%

Weißes Blutbild:

Leukozyten:	5.400/µl
Lymphozyten:	19
Monozyten:	5
Eosinophile Granulozyten:	5
Basophile Granulozyten:	-
Segmentkernige Granulozyten:	71
Stabkernige Granulozyten:	-
Thrombozyten:	275.000/µl
Phagozytoseindex:	9%

ZUSAMMENFASSUNG:

2 Jahre postoperativ: Auftreten von Howell-Jolly-Körperchen und Siderozyten, Leukopenie, Monozytose, Eosinophilie, erniedrigter Phagozytoseindex. Leistungsschwäche.

Patient 13: Deutscher Schäferhund, m, 9 Jahre.

Vorgeschichte: Im Alter von 7 Jahren Splenektomie wegen Stauungsmilz infolge Torsio ventriculi.

Postoperative Beschwerden: Keratitis superficialis pigmentosa beidseitig; geringgradiger Leistungsabfall.

HÄMATOLOGISCHE BEFUNDE:

Rotes Blutbild:

Erythrozyten:	$4.8 \times 10^6/\mu l$
Hämatokrit:	49 V%
Hämoglobin:	15.3 g%
Howell-Jolly-Körperchen:	5.6%
Siderozyten:	5.8%

Weißes Blutbild:

Leukozyten:	17.100/µl
Lymphozyten:	18
Monozyten:	4
Eosinophile Granulozyten:	7
Basophile Granulozyten:	-
Segmentkernige Granulozyten:	69

Stabkernige Granulozyten:	2
Thrombozyten:	360.000/µl
Phagozytoseindex:	14%

ZUSAMMENFASSUNG:

2 Jahre postoperativ: erniedrigte Erythrozytenzahl, Auftreten von Howell-Jolly-Körperchen und Siderozyten, Leukozytose, Eosinophilie, erniedrigter Phagozytoseindex. Leistungsschwäche und Keratitis superficialis pigmentosa beidseitig.

Patient 14: Pudel, m, 10 Jahre.

Vorgeschichte: Im Alter von 8 Jahren Splenektomie wegen rupturierten Hämangioms der Milz.

Postoperative Beschwerden: deutlicher Leistungsabfall.

HÄMATOLOGISCHE BEFUNDE:

Rotes Blutbild:

Erythrozyten:	3.72×10^6/µl
Hämatokrit:	30 V%
Hämoglobin:	9.2 g%
Howell-Jolly-Körperchen:	2.5%
Siderozyten:	5.7%

Weißes Blutbild:

Leukozyten:	16.300/µl
Lymphozyten:	27
Monozyten:	1
Eosinophile Granulozyten:	-

Basophile Granulozyten: -

Segmentkernige Granulozyten: 70

Stabkernige Granulozyten: 1

Thrombozyten: 300.000/µl

Phagozytoseindex: 6.3%

ZUSAMMENFASSUNG:

2 Jahre postoperativ: Anämie, erniedrigter Hämatokrit, Auftreten von Howell-Jolly-Körperchen und Siderozyten, Leukozytose, erniedrigter Phagozytoseindex. Leistungsschwäche.

Etwa 8 Wochen nach den Blutuntersuchungen wurde der Hund mit schlechtem Allgemeinbefinden wieder vorgestellt. Die Probelaparotomie ergab einen Lebertumor mit Abklatschmetastasen in das Peritoneum und das große Netz. Der Hund wurde daraufhin euthanasiert. Der histologische Befund ließ ein metastasierendes Hämangiom erkennen.

Patient 15: Deutscher Schäferhund, m, 9 1/2 Jahre.

Vorgeschichte: Im Alter von 7 Jahren Splenektomie wegen Stauungsmilz infolge Torsio ventriculi.

Postoperative Beschwerden: Keratitis superficialis pigmentosa einseitig; deutlicher Leistungsabfall.

HÄMATOLOGISCHE BEFUNDE:

Rotes Blutbild:

Erythrozyten: 5.52×10^6/µl

Hämatokrit: 44 V%

Hämoglobin:	14.0 g%
Howell-Jolly-Körperchen:	3.5%
Siderozyten:	16.2%
Weißes Blutbild:	
Leukozyten:	10.800/µl
Lymphozyten:	26
Monozyten:	6
Eosinophile Granulozyten:	5
Basophile Granulozyten:	-
Segmentkernige Granulozyten:	62
Stabkernige Granulozyten:	1
Thrombozyten:	260.000/µl
Phagozytoseindex:	7.8%

ZUSAMMENFASSUNG:

2 1/2 Jahre postoperativ: erniedrigter Hämoglobinwert, Auftreten von Howell-Jolly-Körperchen und Siderozyten, Monozytose, Eosinophilie, erniedrigter Phagozytoseindex. Leistungsschwäche und Keratitis superficialis pigmentosa einseitig.

Patient 16: Deutscher Schäferhund, m, 10 Jahre.

Vorgeschichte: Im Alter von 7 Jahren Splenektomie wegen Stauungsmilz infolge Torsio ventriculi.

Postoperative Beschwerden: chronische, schuppige Dermatitis auf dem Nasenrücken; deutlicher Leistungsabfall (Hund kann nicht mehr sportlich geführt werden).

HÄMATOLOGISCHE BEFUNDE:

Rotes Blutbild:

Erythrozyten:	$4.55 \times 10^6/\mu l$
Hämatokrit:	43 V%
Hämoglobin:	14.0 g%
Howell-Jolly-Körperchen:	4.4%
Siderozyten:	7.4%

Weißes Blutbild:

Leukozyten:	7.600/µl
Lymphozyten:	19
Monozyten:	7
Eosinophile Granulozyten:	7
Basophile Granulozyten:	-
Segmentkernige Granulozyten:	66
Stabkernige Granulozyten:	1
Thrombozyten:	355.000/µl
Phagozytoseindex:	7.5%

ZUSAMMENFASSUNG:

3 Jahre postoperativ: Anämie, Auftreten von Howell-Jolly-Körperchen und Siderozyten, Monozytose, Eosinophilie, erniedrigter Phagozytoseindex, Lymphozytose und schuppige lokale Dermatitis.

Patient 17: Collie, m, 9 1/2 Jahre.

Vorgeschichte: Im Alter von 4 1/2 Jahren Splenektomie wegen Stauungsmilz infolge Torsio ventriculi.

Postoperative Beschwerden: deutliche Leistungsschwäche.

HÄMATOLOGISCHE BEFUNDE:

Rotes Blutbild:

Erythrozyten:	$4.77 \times 10^6/\mu l$
Hämatokrit:	46 V%
Hämoglobin:	15.3 g%
Howell-Jolly-Körperchen:	3.3%
Siderozyten:	6.0%

Weißes Blutbild:

Leukozyten:	8.400/µl
Lymphozyten:	23
Monozyten:	7
Eosinophile Granulozyten:	6
Basophile Granulozyten:	-
Segmentkernige Granulozyten:	64
Stabkernige Granulozyten:	-
Thrombozyten:	210.000/µl
Phagozytoseindex:	18%

ZUSAMMENFASSUNG:

5 Jahre postoperativ: erniedrigte Erythrozytenzahl, Auftreten von Howell-Jolly-Körperchen und Siderozyten, Monozytose, Eosinophilie, erniedrigter Phagozytoseindex, Leistungsschwäche.

Etwa 3 Wochen nach der Blutuntersuchung wurde der Hund mit einem Torsio-ventriculi-Rezidiv eingeliefert und verstarb an dessen Folgen.

3.3.2. Zusammenfassung der hämatologischen und zellimmunologischen Befunde

In Tab.1 sind die Ergebnisse der hämatologischen Untersuchung der splenektomierten Tiere im Vergleich zu den hämatologischen Standardwerten (nach Dürr und Kraft,1975) zusammenfassend dargestellt. Die Analyse des roten Blutbildes (Fig.2 und Tab.1) zeigt, daß bei der Mehrzahl der splenektomierten Tiere sowohl eine leichte Erniedrigung der Hämoglobinwerte wie auch der Hämatokritwerte vorliegt. Da ferner auch die Erythrozytenzahl etwas erniedrigt ist, wird deutlich, daß sich einer Splenektomie in vielen Fällen eine geringgradige absolute Anämie anschließt.

Weit stärker weichen die hämatologischen Werte bezüglich der Anzahl der Siderozyten und der Howell-Jolly-Körperchen von den Standardwerten ab. Fig.2 und Tab.1 zeigen, daß bei allen untersuchten Hunden eine drastisch erhöhte Zahl an Siderozyten nachgewiesen werden konnte (etwa 9% gegenüber 1-3% bei nicht-splenektomierten Tieren). Darüberhinaus konnten in etwa 5% der Erythrozyten Howell-Jolly-Körperchen gefunden werden, die im Blut nicht-splenektomierter Tiere normalerweise überhaupt nicht vorkommen.

Bezüglich des Differentialblutbildes lassen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deutliche Verschiebungen der Zahl der Monozyten und eosinophilen Granulozyten erkennen (Fig.3 und Tab.1). Bei 11 von 17 Hunden folgte der Splenektomie eine Monozytose und Eosinophilie. 8 der untersuchten Tiere wiesen ferner

eine leichte Leukozytose auf. Die übrigen Parameter des Differentialblutbildes lassen keine oder nur geringfügige Abweichungen von den Standardwerten erkennen. Auch die Anzahl der Thrombozyten (Fig.4 und Tab.1) ist in den meisten Fällen gegenüber den Standardwerten unverändert. Nur selten ist eine Thrombozytose zu beobachten.

Demgegenüber zeigt der Phagozytoseindex von splenektomierten Tieren deutliche Unterschiede zu dem Standard-Phagozytoseindex (nach Likhite, 1975) von nicht-spelenektomierten Tieren. Bei allen splenektomierten Tieren konnte eine verminderte Phagozytoserate nachgewiesen werden (9.5% bei splenektomierten Tieren gegenüber 25.4% bei nicht-splenektomierten Tieren. Fig.4 und Tab.1).

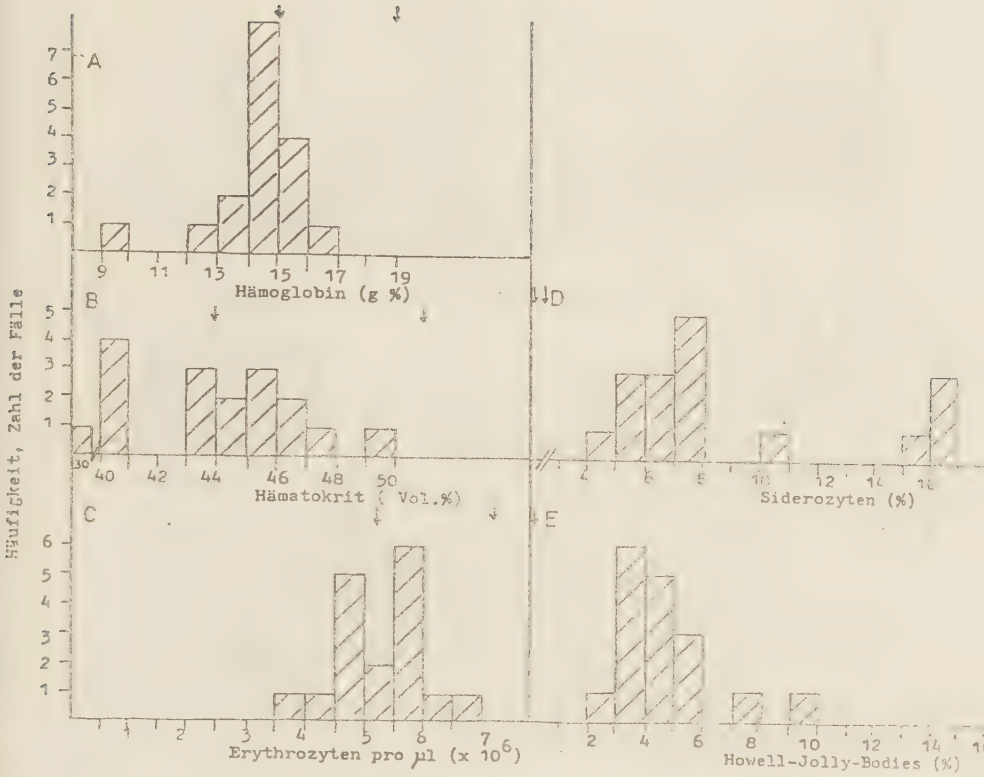


Fig.2. Rotes Blutbild nach Splenektomie. Die Pfeile kennzeichnen den Bereich der Standardlaborwerte (nach Dürr und Kraft, 1975).

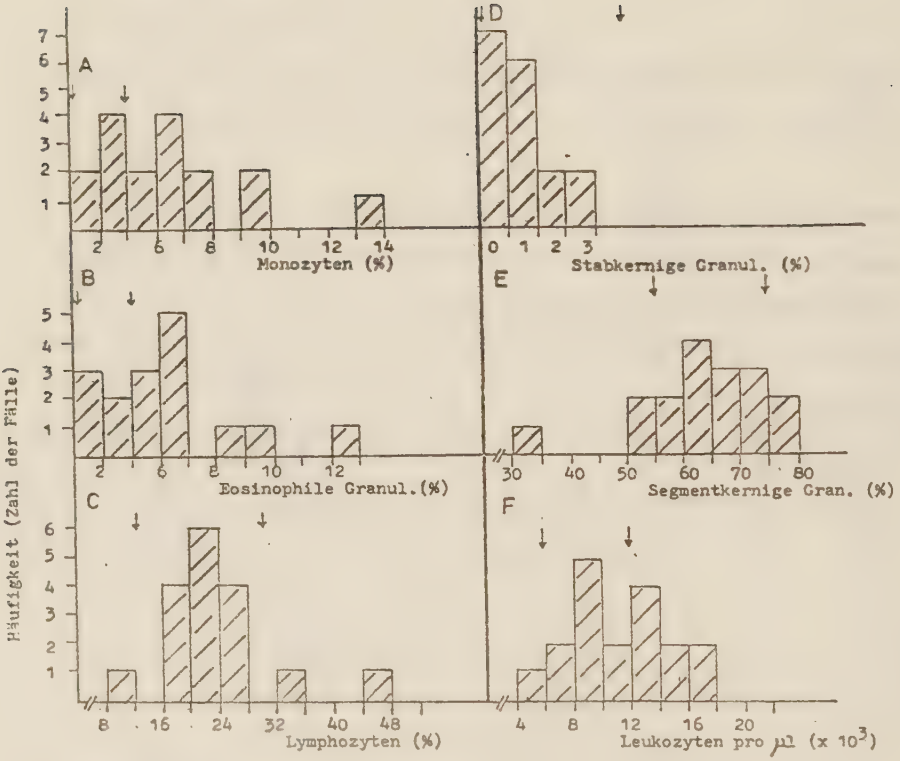


Fig.3. Weißes Blutbild nach Splenektomie.

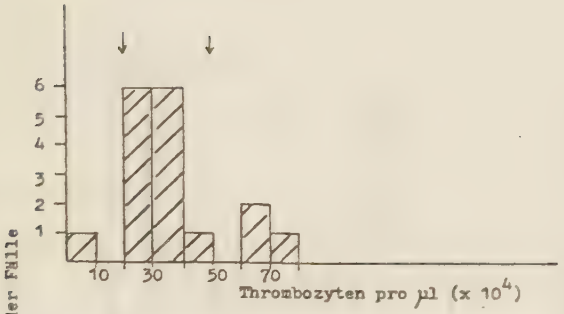


Fig.4. Zahl der Thrombozyten nach Splenektomie.

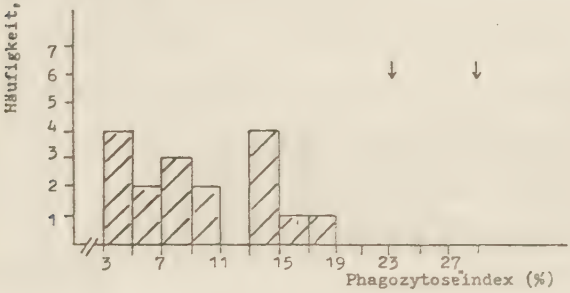


Fig.5. Phagozytoseindex nach Splenektomie

Tab. 1. Vergleich hämatologischer und zellimmunologischer Werte von splenektomierten Hunden mit Standardlaborwerten.

		Splenektomierte Tiere (n=17) Mittelwert ± Standardabweichung	Standardwerte (nach Dürr und Kraft,1975)
Erythrozyten	($x10^6$)	5.24 ± 0.77	5.5–7.5
Hämatokrit	(Vol%)	42.9 ± 4.2	44–52
Hämoglobin	(g%)	14.32 ± 1.60	15–19.5
Howell-Jolly-Körperchen	(%)	4.61 ± 1.62	0 (Schulten,1953)
Siderozyten	(%)	9.01 ± 4.33	0–3 (Hallmann,1966)
Leukozyten	pro ul	11.070 ± 3306	6000–12000
Lymphozyten	(%)	23.88 ± 7.9	13–30
Monozyten	(%)	6.47 ± 5.06	0–4
Eosinophile Granulozyten	(%)	5.58 ± 4.73	0–4
Basophile Granulozyten	(%)	0.05 ± 0.24	0–1
Segmentkernige Granulozyten	(%)	63.0 ± 11.0	55–75
Stabkernige Granulozyten	(%)	0.94 ± 1.02	0–4
Thrombozyten	pro µl	$3.5x10^5$ ± $1.6x10^5$	$2–5x10^5$
Phagozytoseindex:	(%)	9.43 ± 4.61	25.4 (Likhite,1975)

4. Experimentelle Autotransplantation von homogenisiertem Milzgewebe bei einer Gruppe von Versuchshunden

4.1. Versuchsaufbau

4.1.1. Tiermaterial

Für den experimentellen Teil der vorliegenden Arbeit standen 9 Versuchshunde (8 Rüden und eine Hündin) zur Verfügung. 6 dieser Hunde waren reinrassige Deutsche Schäferhunde im Alter von 1 1/2 Jahren, die alle aus einem Wurf stammten; die übrigen Hunde waren Schäferhund-große Bastarde. Je zwei Hunde wurden in 3x3m großen Zwingern gehalten. Jedes Tier erhielt einmal täglich 1 kg Dosenfutter (Matzinger) und 150 g Matzinger-Hundeflokken. Wasser stand ad libidum zur Verfügung. Vor Versuchsbeginn wurde nach einer Kotuntersuchung bei allen positiven Tieren eine Wurmkur mit Banminth^{R}-Paste durchgeführt. Alle Tiere waren in sehr gutem Allgemeinzustand.

24 Stunden vor der Operation wurde den Hunden kein Futter mehr verabreicht.

Nach der Autotransplantation befanden sich die Tiere bis zum Zeitpunkt des Ziehens der Fäden der Hautnaht (10-14 Tage p.op.) in stationärer Beobachtung. Anschließend wurden sie wieder in ihre Zwinger eingesetzt.

4.1.2. Zeitpunkt und Art der Blutentnahme für hämatologische und zellimmunolgische Untersuchungen.

Den Versuchshunden wurde sowohl am Tag der Operation (vor

Narkosebeginn) als auch 4 Monate nach der Operation in der oben (siehe Abschnitt 3.2.) beschriebenen Weise Blut entnommen. Es wurden rotes Blutbild, weißes Blutbild, Thrombozyten und der Phagozytoseindex analysiert. Zusätzlich wurde 4 Monate p.op. die Anzahl der Howell-Jolly-Körperchen bestimmt. Während des stationären Aufenthaltes der Tiere wurden jeden zweiten Tag die Blutwerte bestimmt. Zur Überprüfung der Replantatfunktion wurden 8 Monate postoperativ Howell-Jolly-Körperchen und Phagozytoseindex erneut bestimmt.

4.1.3. Zur Autotransplantation benötigtes Instrumentarium

Für die experimentelle Autotransplantation wurde neben dem in der Abdominalchirurgie üblichen Instrumentarium ein Eßlöffel, eine Nierenschale und eine Haushaltsgemüsereibe verwendet (Abb.4a).

4.1.4. Überprüfung der Replantatfunktion durch Milzszintigraphie

4.1.4.1. Allgemeines zur Milzszintigraphie

Die Milzszintigraphie ermöglicht Aussagen nicht nur bezüglich Form und Struktur, sondern gewährt auch Einblick in Funktion und Aktivität dieses Organes. Voraussetzung zur Durchführung der Szintigraphie ist eine vorausgegangene Alteration von Erythrozyten (= Sphärozyten). Sie wird über Erwärmung einer Erythrozytenhaltigen Lösung auf 49.5°C erreicht (Fischer,1965).

Im Anschluß daran werden die unter Wärmeeinfluß entstandenen Sphärozyten mit einem Radionuklid markiert. Diese radioaktiv markierten Sphärozyten werden im retikulären Maschenwerk der Milz sequestriert. Die Zeit, in der die Hälfte der markierten Sphärozyten in der Milz eingebaut wird, wird als halbe "Clearance-Zeit" bezeichnet. Sie beträgt zwischen 5 und 10 Minuten (Marsh et al.,1966).

4.1.4.2. Zeitpunkt der Milzszintigraphie und dazu benötigtes Material

Um einen Eindruck von der Funktion der Milz zu gewinnen, wurde bereits vor der heterotopen Autotransplantation eine Szintigraphie durchgeführt. Zum Nachweis der Reimplantatfunktion wurde dann 6-8 Wochen p.op. von jedem Hund ein Szintigramm angefertigt. 2 Versuchshunde wurden 8 Monate postoperativ erneut szintigraphiert.

Als Milzkitt wurde die Reduktionslösung ERYTHROCIS TCK 11 Milzkitt (CIS, Gif-Sur-Yviette) verwendet, die 0.01 mg Zinnchlorid, 0.067 mg Natriumphosphat, Natriumhydroxid und Salzsäure enthält. Als radioaktives Nukleid diente Tc-99m (Squibb, München), das ohne weiteres in den Erythrozyten inkorporiert wird (Eckelman et al.,1971). Die Halbwertszeit dieses Radionuklids beträgt etwa 9.5 Stunden.

Zur Anfertigung der Szintigramme stand ein MEDICINE NUCLEAIRE IMAC 7400 (Koch & Sterzel, München) zur Verfügung. Die auf dem Monitor erscheinenden Szintigramme wurden mit einer Polaroidkamera (Portakamera IIc) fotografiert.

Zur Vermeidung von Kontaminationen blieben die Versuchshunde nach der Szintigraphie 24 Stunden im Kontrollbereich.

4.1.5. Makroskopische und histologische Überprüfung des Replantates

6 Monate nach der Autotransplantation wurden 3 der 9 Versuchshunde seziert und das autotranplantierte Milzgewebe histologisch untersucht.

4.2. Versuchsdurchführung

4.2.1. Hämatologische und zellimmunologische Nachweismethoden

Die hämatologischen und zellimmunologischen Parameter wurden wie in Abschnitt 3.3 angegeben, ausgeführt.

4.2.2. Operationsvorbereitung, Operationstechnik und Nachbehandlung

4.2.2.1. Anästhesie und Prämedikation

Alle Tiere wurden zur Operationsvorbereitung mit einem Kombinationsneuroleptanalgetikum, bestehend aus Fentanylbase (0.025 mg/kg KGW), Droperidol (1.25 mg/kg KGW) (Thalamonal^{R})

und 0.5mg Atropin in einer Mischspritze intravenös praemediziert. Zur Intubation und Narkosevertiefung wurden etwa 2mg/kg KGW Metomidate (Hypnodil^{R}) intravenös verabreicht. Eine Sauerstoff-, Lachgas-, Halothan-Inhalation diente anschließend zur Narkoseverlängerung. Das Verhältnis Lachgas:Sauerstoff betrug 3:1, Halothan wurde mit 3-4 V% angeflutet und nach Erreichen des chirurgischen Toleranzstadiums auf 1-1.5 V% reduziert.

4.2.2.2. Operationsvorbereitung und Lagerung

Die Hunde wurden in Rückenlage fixiert, das Operationsfeld rasiert, entfettet und desinfiziert.

4.2.2.3. Operationstechnik (nach Seufert et al.,1981)

Der Zugang erfolgte von der Linea alba aus. Nach der Vorlagerung der Milz wurden zuerst die größeren Milzarterien (meist 4-6 Stück) digital aufgesucht und mit Moskitoklemmen unterbrochen, um über den zunächst verbleibenden venösen Milzabfluß eine weitgehende Blutleere des Organes zu erreichen und das gespeicherte Blut in den Kreislauf zurückzuführen. Dies erschien wichtig, da während der Narkose die rote Milzpulpa ihre maximale Speicherkapazität entwickelt. An einer Seite des breiten Ligamentum gastrolienale wurde nun begonnen, Teile des gefäßführenden Bandes mit jeweils 2 Catgutligaturen zu unterbinden und zwischen den beiden gelegten Ligaturen die Gefäße zu durchtrennen.

Die exstirpierte Milz wurde quer in 2-3 Teile geschnitten. Nach Längsteilung dieser Stücke standen schließlich Milzteile mit einer großen, unbedeckten Pulpafläche zur Verfügung.

Die an 3 Seiten unbedeckten Pulpaflächen wurden mit einer Haushaltsreibe zerrieben (Abb.4b). Das dabei entstandene "Pulpa-Pürree" wurde in einer Nierenschale aufgefangen. Das verbleibende, aus Kapsel und Trabekel bestehende Bindegewebe wird nicht weiter verwendet.

Das zerriebene Pulpagewebe wurde mit dem Löffel dünn auf das ausgebreitete Omentum majus ausgestrichen (Abb.4c) und das große Netz in Form eines Beutels in Längsrichtung mit 3/0 Catgut zugenäht (Abb.4d). Schließlich wurde diese Netzbeuteltasche in die physiologische Lage zurückgebracht.

Das Abdomen wurde mit einer Schichtnaht verschlossen. Peritoneum, Muskulatur und Fascie wurden mit Vicryl 0, Subcutis mit 2/0 Catgut und Haut mit 3/0 Synthofil genäht.

Während der Operation, die etwa 60 Minuten in Anspruch nahm, erhielten die Tiere 1000ml Vollelektrolytlösung i.v. (Parenteral G 5^{R}).

4.2.2.4. Nachbehandlung

Neben der täglichen Adspektion des Nahtbereiches erhielten die Patienten zur Infektionsprophylaxe über 6 Tage hinweg als Chemotherapeutikum Trimethoprim in einer Dosierung von 2.5mg/kg KGW (Borgal^{R}7.5%) subcutan . Die Fäden der Hautnaht wurden nach 10 Tagen entfernt.

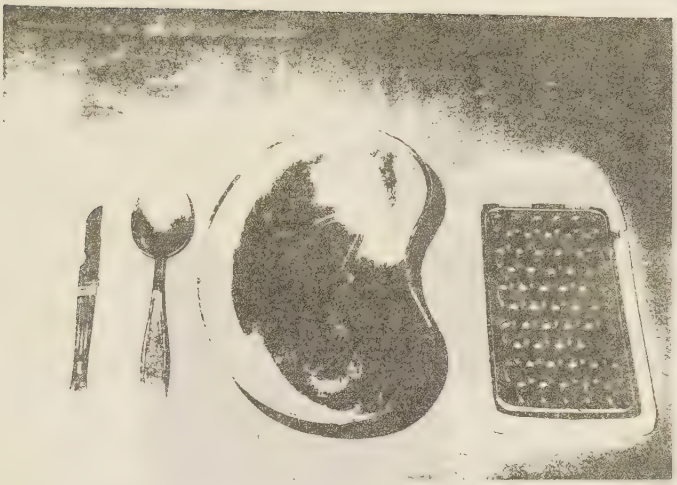


Abb.4. Heterotope Autotransplantation von homogenisiertem Milzgewebe. (a) Instrumentarium.

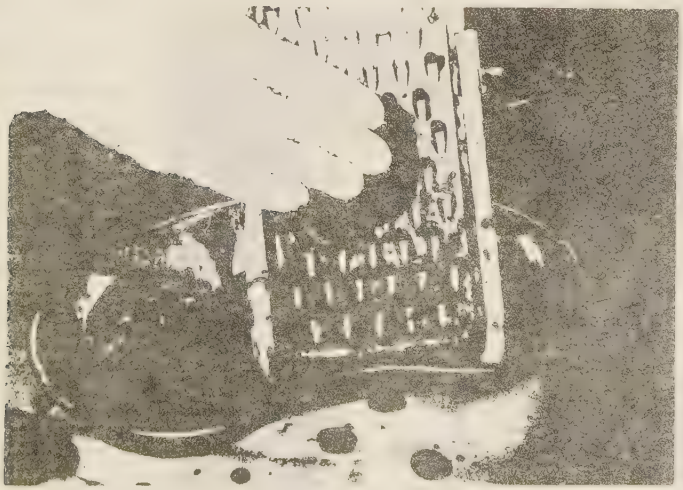


Abb.4.(b) Homogenisierung der Milzpulpa.

Abb.4.(c) Verstreichen im Omentum majus.

Abb.4.(d) Netzbeutelnaht.

4.2.3. Durchführung der Szintigraphie

4.2.3.1. Aufbereitung der radioaktiven Reaktionslösung

Den in Abschnitt 4.1. vorgestellten Autotransplantatträgern wurde 2 ml Blut aus der V.cephalica antebrachii entnommen, mit Heparin Novo (Sigma, Aachen) versetzt und in einen 5 ml Vacutainer (CIS, Git-Sur-Yvette) gegeben. Das Blut wird unter mehrmaligem Umschwenken 5 Minuten in 0.5 ml der Reduktionslösung TCK 11 Milzkitt (CIS, Git-Sur-Yvette) inkubiert. Während der Inkubation penetriert das in der Lösung enthaltene Zinnpyrophosphat in die Zellen. Da weniger Pyrophosphat zugegeben wird als zur Sättigung der Zellen nötig ist, verbleibt dies in den Erythrozyten. Nach Erreichen des Reaktionsgleichgewichtes wird das Plasma durch Zentrifugieren bei 3000 U/Min. während 10 Minuten abgetrennt. Das außerhalb der Zellen sich befindende Reduktionsmittel wird dadurch entfernt. Nach dem Abheben der Plasmaschicht wird nicht mehr als 1 ml Tc-99m Pertechnetatlösung (Sigma, Aachen), die maximal 2 mCi enthalten darf, hinzugegeben und 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Das Tc-99m Pertechnetat diffundiert nun in die Erythrozyten; es wird dort reduziert und durch das Hämoglobin fixiert. Zur Zerstörung der markierten Erythrozyten wird die erhaltene Suspension 15 Minuten auf 49.5°C erwärmt. Unmittelbar anschließend kann die Lösung den Hunden i.v. injiziert werden. Alle Arbeitsschritte müssen unter sterilen Bedingungen durchgeführt werden. Als Ergebnis dieser sogenannten "pre-tinning" Methode werden 97% der Erythrozyten markiert und zugleich alteriert.

4.2.3.2. Durchführung der Szintigraphie

Die Hunde wurden 15 Minuten nach Injektion der radioaktiv markierten Sphärozyten mit Polamidon (Polamivet^{R},1 mg/kg KGW) und Azepromazin (Vetranquil^{R}, 0.3 mg /kg KGW) anästhesiert. Um die linke Körperhälfte dem Detektor zuzuwenden, werden die Tiere auf dem Untersuchungstisch rechtsanliegend ausgebunden und für etwa 60 Minuten unter dem Szintillationszähler belassen. Die einzelnen Szintillationsblitze werden in diesem Zeitraum in 10minütigen Intervallen für je 180 Sekunden mit einer Polaroidkamera festgehalten.

4.2.4. Pathologisch-anatomische und histologische Untersuchung des Replantates

Von 3 Versuchshunden (M2J, M3J und M4J) wurde das Transplantat am Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der Tierärztlichen Fakultät (Vorstand Prof. Dr.J.v.Sandersleben) untersucht.

4.2.4.1. Sektion

Die Sektion der 3 Hunde wurde lege artis durchgeführt und das Autotransplantat makroskopisch beschrieben.

4.2.4.2. Histologische Technik

Dem tranplantierten Gewebe wurden mehrere Schnitte entnommen. Histologische Färbemethoden: Hämatoxilin-Eosin zur Kernfärbung, Berliner Blau zum Nachweis von nicht-hämoglobingebundenem Eisen und Masson Trichrom-Färbung zum Nachweis von kollagenem Fasergewebe.

4.3. Versuchsergebnisse

4.3.1. Kasuistik nach Milzautotransplantation

Für jeden der 9 Versuchshunde wurden die hämatologischen und zellimmunologischen Befunde sowohl am Tag der Operation wie auch 4 Monate und 8 Monate p.op. erhoben. Die Milzszintigraphie wurde jeweils vor der Operation und 7-9 Wochen nach der Operation durchgeführt. Der postoperative Verlauf wird beschrieben.

Versuchshund M1: DSH, m, 1 1/2 Jahre, 32 kg.

PRÄOPERATIVE HÄMATOLOGISCHE BEFUNDE:

Rotes Blutbild:

Erythrozyten:	6.97×10^6/µl
Hämatokrit:	52 V%
Hämoglobin:	17.5 g%

Weißes Blutbild:

Leukozyten:	11.700/µl

Lymphozyten:	18
Monozyten:	4
Eosinophile Granulozyten:	5
Basophile Granulozyten:	-
Segmentkernige Granulozyten:	72
Stabkernige Granulozyten:	1
Thrombozyten:	235.000/µl
Phagozytoseindex:	24%

POSTOPERATIVE BEOBACHTUNGEN:

14 Tage postoperativ schwankende Leukozytose (Maximalwert 39.700/µl), begleitet von Temperaturwerten zwischen 38.6°C und 40.2°C. In dieser Zeit wechselnd starker Durchfall mit Gewichtsverlust (2.5kg). Keine Störungen im Allgemeinbefinden. Abdomen palpatorisch unauffällig.

WUNDHEILUNG:

per primam.

RÖNTGENBEFUND, 14 Tage postoperativ:

Kaudo-ventral des Magens männerfaustgroße Verschattung. Dadurch Abdrängung der Dünndarmschlingen nach kaudal (Abb.5).

POSTOPERATIVE HÄMATOLOGISCHE BEFUNDE:

4 Monate postoperativ

Rotes Blutbild:

Erythrozyten:	6.18×10^6/µl
Hämatokrit:	45 V%
Hämoglobin:	15.1 g%
Howell-Jolly-Körperchen:	0.2%

Weißes Blutbild:

Leukozyten:	11.700/µl
Lymphozyten:	19
Monozyten:	5
Eosinophile Granulozyten:	5
Basophile Granulozyten:	-
Segmentkernige Granulozyten:	71
Stabkernige Granulozyten:	-
Thrombozyten:	250.000/µl
Phagozytoseindex:	19%

8 Monate postoperativ:

Rotes Blutbild:

Erythrozyten:	6.21×10^6/µl
Hämatokrit:	45 V%
Hämoglobin:	14.7 g%
Howell-Jolly-Körperchen:	0.2%
Phagozytoseindex:	20%

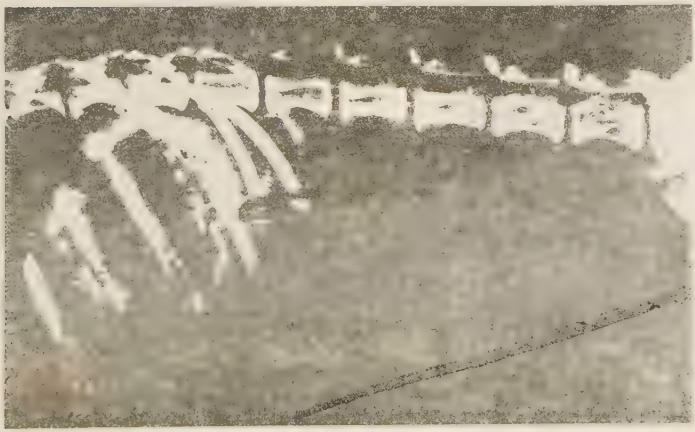


Abb.5. Abdomen latero-lateraler Strahlengang (Format 30x40).

SZINTIGRAPHISCHER BEFUND, 7 Wochen postoperativ:

Deutliche Anreicherung von strahlenemittierendem Tc-99m im Bereich des Autotransplantates. Die Konturen der Anreicherungszone sind von unregelmäßiger Gestalt im Gegensatz zu der scharfen Organkonturierung einer sich in physiologischer Lage befindlichen Milz (Abb.6 und Abb.7).

ZUSAMMENFASSUNG:

Präoperativ: leichte Eosinophilie.

4 Monate postoperativ: geringgradige Monozytose, Eosinophilie, Phagozytoseindex geringfügig erniedrigt.

8 Monate postoperativ: Keine Veränderungen gegenüber 4 Monate postoperativ.

Szintigraphisch deutliche Anreicherung.

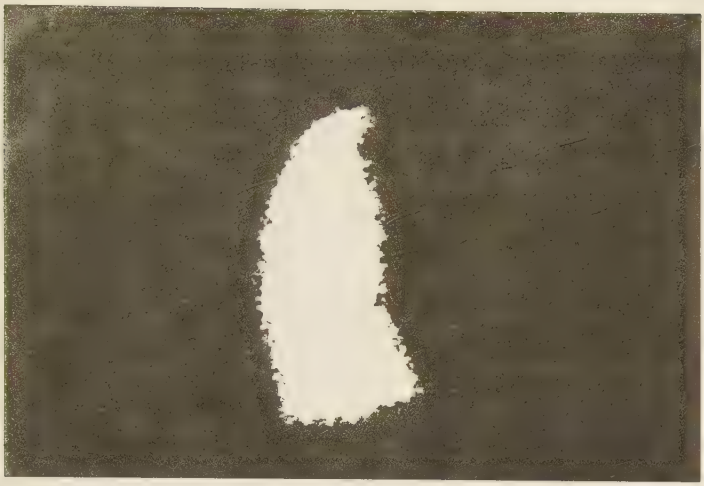


Abb.6. Physiologisches Milzszintigrammm (latero-laterale Aufzeichnung).

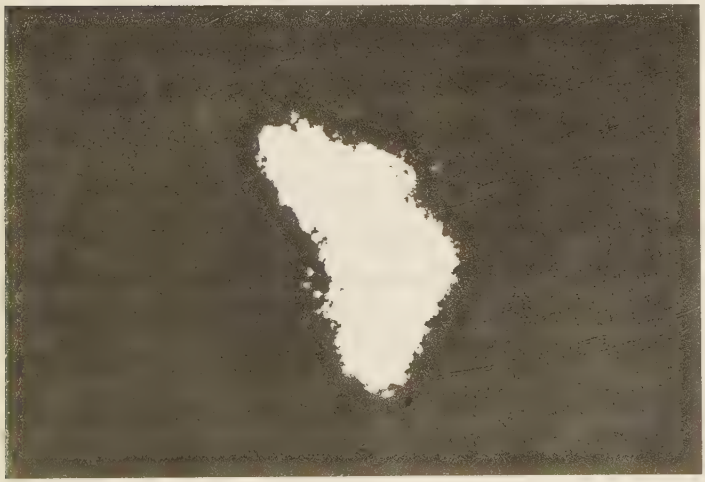


Abb.7. Szintigramm des homogenisierten Autotransplantats 7 Wochen postoperativ (latero-laterale Aufzeichnung).

Versuchshund M2: DSH, m, 1 1/2 Jahre, 31 kg.

PRÄOPERATIVE HÄMATOLOGISCHE BEFUNDE:

Rotes Blutbild:	
Erythrozyten:	8.17×10^6/µl
Hämatokrit:	54 V%
Hämoglobin:	18.9 g%
Weißes Blutbild:	
Leukozyten:	8200/µl
Lymphozyten:	20
Monozyten:	4
Eosinophile Granulozyten:	4
Basophile Granulozyten:	-
Segmentkernige Granulozyten:	72
Stabkernige Granulozyten:	-
Thrombozyten:	270.000/µl
Phagozytoseindex:	21%

POSTOPERATIVE BEOBACHTUNGEN:

Während 7 Tagen postoperativ Leukozytose (Maximalwert 26.100/µl), begleitet von Temperaturschwankungen zwischen 38.4°C und 39.3°C. Keine Störungen im Allgemeinbefinden.

WUNDHEILUNG:

per primam.

POSTOPERATIVE HÄMATOLOGISCHE BEFUNDE :

4 Monate postoperativ

Rotes Blutbild:

Erythrozyten:	6.14×10^6/µl
Hämatokrit:	46 V%
Hämoglobin:	15.6 g%
Howell-Jolly-Körperchen:	0.3%

Weißes Blutbild:

Leukozyten:	10.100/µl
Lymphozyten:	34
Monozyten:	-
Eosinophile Granulozyten:	3
Basophile Granulozyten:	-
Segmentkernige Granulozyten:	63
Stabkernige Granulozyten:	-
Thrombozyten:	210.000/µl
Phagozytoseindex:	21%

SZINTIGRAPHISCHER BEFUND, 8 Wochen postoperativ:

Schwache Anreicherung von Tc-99m im Bereich des Autotransplantates. Konturen des angereicherten Gewebes unregelmäßig.

PATHOLOGISCH-ANATOMISCHER UND HISTOLOGISCHER BEFUND:

Makroskopischer Befund:

Ca.6x4x4 cm großer,unscharf begrenzter weichelastischer Knoten im Netz, Schnittfläche rotweiß marmoriert.

Histologischer Befund:

Das im Fettgewebe des Netzes eingelagerte Implantat zeigt einen knötchenförmig-traubenartig strukturierten Grundaufbau. Alle Knötchen haben gemeinsam, daß sie von einer dünnen, kapselartig angeordneten Bindegewebslage umgeben sind, von der in sehr unterschiedlicher Anzahl kollagene und argyrophile Fasern in die Knötchen einstrahlen. Die Knötchen enthalten fast ausschließlich Erythrozyten,vereinzelt auch mononukleäre Zellen. In einem Teil der stark bluthaltigen Knötchen sind dünnwandige, nur aus Endothel und Basalmembran bestehende, blutgefüllte Gefäße zu erkennen. Andere Knötchen enthalten in größerer Menge und dichter liegend mononukleäre Zellen. Vereinzelt finden sich Zellansammlungen vom typischen Aufbau eines Lymphfollikels mit Follikelzentrum. Bei den mononukleären Zellen handelt es sich überwiegend um Lymphozyten und deren Vorstufen sowie Histiozyten. Vereinzelt sind Plasmazellen eingestreut. Innerhalb der Knötchen finden sich meist in geringer, stellenweise auch in größerer Menge eisenspeichernde Makrophagen. Neben den eisenspeichernden Makrophagen findet sich auch eisenfreies Blutabbaupigment. In den septenartig angeordneten Strukturen sind kleinere Arterien mit deutlich ausgebildeter Media zu erkennen. Im Fettgewebe in der Umgebung des Implantates zeigen die Arterien deutlich Mediahypertrophie, die Venen sind relativ weit und blutgefüllt. An

mehreren Stellen kann man erkennen, wie Venen beziehungsweise Arterien der Umgebung in das Implantat einmünden.

ZUSAMMENFASSUNG:

Präoperativ: leichte Hämatokriterhöhung.

4 Monate postoperativ: keine Veränderungen

Szintigraphisch deutliche Anreicherung.

Histologisch: von Bindegewebe umschlossene Inseln roter Milzpulpa; vereinzelt typische Lymphfollikel.

Versuchshund M3: DSH, m, 1 1/2 Jahre, 36 kg.

PRÄOPERATIVE HÄMATOLOGISCHE BEFUNDE:

Rotes Blutbild:

Erythrozyten:	7.50×10^6/µl
Hämatokrit:	52 V%
Hämoglobin:	17.7 g%

Weißes Blutbild:

Leukozyten:	9600/µl
Lymphozyten:	25
Monozyten:	4
Eosinophile Granulozyten:	5
Basophile Granulozyten:	1
Segmentkernige Granulozyten:	65
Stabkernige Granulozyten:	

Thrombozyten:	240.000/µl
Phagozytoseindex:	18%

POSTOPERATIVE BEOBACHTUNGEN:

Schwankende Leukozytose (Maximalwert 20.100/µl), begleitet von Temperaturschwankungen zwischen 38.6°C und 39.5°C. Keine Störungen im Allgemeinbefinden. 14 Tage postoperativ noch bestehende Leukozytose (14.000/ul).

WUNDHEILUNG:

per primam.

POSTOPERATIVE HÄMATOLOGISCHE BEFUNDE:

4 Monate postoperativ

Rotes Blutbild:	
Erythrozyten:	6.11×10^6/µl
Hämatokrit:	45 V%
Hämoglobin:	15.6 g%
Howell-Jolly-Körperchen:	0%
Weißes Blutbild:	
Leukozyten:	14.100/µl
Lymphozyten:	27
Monozyten:	3
Eosinophile Granulozyten:	5
Basophile Granulozyten:	-
Segmentkernige Granulozyten:	65
Stabkernige Granulozyten:	-
Thrombozyten:	220.000/µl
Phagozytoseindex:	21.5%

SZINTIGRAPHISCHER BEFUND, 7 Wochen postoperativ:

Großflächige Anreicherung von Tc-99m im Bereich des Autotransplantates. Anreicherungszone von inhomogener Dichte. Konturen des angereicherten Gewebes unregelmäßig.

PATHOLOGISCH-ANATOMISCHER UND HISTOLOGISCHER BEFUND:

Makroskopischer Befund:

Pflaumengroße, schwarzrot-weiß marmorierte, weich-elastische, unscharf abgegrenzte Umfangsvermehrung im Netz. Schnittfläche rot-weiß marmoriert.

Histologischer Befund:

Entspricht Befund von Versuchshund M2.

ZUSAMMENFASSUNG:

Präoperativ: geringgradige Eosinophilie.

4 Monate postoperativ: Leukozytose, geringgradige Eosinophilie.

Szintigraphisch deutliche Anreicherung.

Histologisch: von Bindegewebe umschlossene Inseln roter Milzpulpa; vereinzelt typische Lymphfollikel.

Versuchshund M4: DSH, m, 1 1/2 Jahre, 36 kg.

PRÄOPERATIVE HÄMATOLOGISCHE BEFUNDE:

Rotes Blutbild:

Erythrozyten:	8.09x10^6/µl
Hämatokrit:	53 V%
Hämoglobin:	17.8 g%
Weißes Blutbild:	
Leukozyten:	11.800/µl
Lymphozyten:	16
Monozyten:	5
Eosinophile Granulozyten:	3
Basophile Granulozyten:	-
Segmentkernige Granulozyten:	76
Stabkernige Granulozyten:	-
Thrombozyten:	290.000/µl
Phagozytoseindex:	18.5%

POSTOPERATIVE BEOBACHTUNGEN:

Schwankende Leukozytose (Maximalwert 23.100/µl), begleitet von Temperaturwerten zwischen 38.8°C und 39.5°C. Keine Störungen im Allgemeinbefinden.

WUNDHEILUNG:

per primam.

POSTOPERATIVE HÄMATOLOGISCHE BEFUNDE:

4 Monate postoperativ

Rotes Blutbild:

Erythrozyten:	6.32x10^6/µl
Hämatokrit:	49 V%
Hämoglobin:	15.6 g%
Howell-Jolly-Körperchen:	0.3%
Weißes Blutbild:	

Leukozyten:	10.500/µl
Lymphozyten:	18
Monozyten:	5
Eosinophile Granulozyten:	10
Basophile Granulozyten:	-
Segmentkernige Granulozyten:	67
Stabkernige Granulozyten:	-
Thrombozyten:	250.000/µl
Phagozytoseindex:	20%

SZINTIGRAPHISCHER BEFUND, 8 Wochen postoperativ:

Halbmondförmige Anreicherungszone von Tc-99m im Bereich des Autotransplantates. Anreicherungszone von inhomogener Dichte.

PATHOLOGISCH-ANATOMISCHER UND HISTOLOGISCHER BEFUND:

Makroskopischer Befund:

Ca. 5x3x3cm große, unscharf begrenzte schwarzrot-weiß marmorierte Umfangsvermehrung im Netz.

Histologischer Befund:

Entspricht prinzipiell Befund von Versuchshund M2, jedoch sind die in Organisation begriffenen plasmatischen Ergüsse innerhalb des Implantates umfangreicher.

ZUSAMMENFASSUNG:

Präoperativ: leichte Hämatokriterhöhung, geringgradige Monozytose.

4 Monate postoperativ: Eosinophilie, leichte Monozytose.

Szintigraphisch deutliche Anreicherung.

Histologisch: von Bindegewebe umschlossene Inseln roter Milzpulpa; vereinzelt typische Lymphfollikel.

Versuchshund M5: DSH, m, 1 1/2 Jahre, 40 kg.

PRÄOPERATIVE HÄMATOLOGISCHE BEFUNDE:

Rotes Blutbild:	
Erythrozyten:	6.05×10^6/µl
Hämatokrit:	43 V%
Hämoglobin:	15.1 g%
Weißes Blutbild:	
Leukozyten:	12.600/µl
Lymphozyten:	13
Monozyten:	4
Eosinophile Granulozyten:	5
Basophile Granulozyten:	-
Segmentkernige Granulozyten:	78
Stabkernige Granulozyten:	-
Thrombozyten:	670.000/µl
Phagozytoseindex:	21.5%

POSTOPERATIVE BEOBACHTUNGEN:

Schwankende Leukozytose (Maximalwert 25.600/µl erst 6 Tage p.op.), begleitet von Temperaturwerten zwischen 38.4°C und 39.8°C. Keine Störungen im Allgemeinbefinden.

WUNDHEILUNG:

per primam.

POSTOPERATIVE HÄMATOLOGISCHE BEFUNDE:

4 Monate postoperativ

Rotes Blutbild:

Erythrozyten:	$6.43 \times 10^6/\mu l$
Hämatokrit:	46 V%
Hämoglobin:	15.7 g%
Howell-Jolly-Körperchen:	0.4%

Weißes Blutbild:

Leukozyten:	11.400/µl
Lymphozyten:	23
Monozyten:	5
Eosinophile Granulozyten:	6
Basophile Granulozyten:	-
Segmentkernige Granulozyten:	66
Stabkernige Granulozyten:	-
Thrombozyten:	250.000/µl
Phagozytoseindex:	19.5%

8 Monate postoperativ

Rotes Blutbild:

Erythrozyten:	$6.29 \times 10^6/\mu l$
Hämatokrit:	45 V%
Hämoglobin:	14.2 g%
Howell-Jolly-Körperchen:	0.3%
Phagozytoseindex:	19%

SZINTIGRAPHISCHER BEFUND, 7 Wochen postoperativ:

Großflächige Anreicherungszone von Tc-99m im Bereich des Autotransplantates. Anreicherungszone von inhomogener Dichte und unregelmäßiger Gestalt.

ZUSAMMENFASSUNG:

Präoperativ: Leukozytose, leichte Eosinophilie, Thrombozytose.

4 Monate postoperativ: geringgradige Monozytose, Eosinophilie, Phagozytoseindex geringfügig erniedrigt.

8 Monate postoperativ: Keine wesentlichen Veränderungen gegenüber 4 Monate postoperativ.

Szintigraphisch deutliche Anreicherung.

Versuchshund M6: Hirtenhund-Bastard, m, ca. 4 Jahre, 29 kg.

PRÄOPERATIVE HÄMATOLOGISCHE BEFUNDE:

Rotes Blutbild:

Erythrozyten:	$7.92 \times 10^6/\mu l$
Hämatokrit:	55 V%
Hämoglobin:	18.8 g%

Weißes Blutbild:

Leukozyten:	8.200/µl
Lymphozyten:	22
Monozyten:	4
Eosinophile Granulozyten:	4
Basophile Granulozyten:	-

Segmentkernige Granulozyten: 70

Stabkernige Granulozyten: -

Thrombozyten: 400.000/µl

Phagozytoseindex: 18%

POSTOPERATIVE BEOBACHTUNGEN:

Während 14 Tagen postoperativ Leukozytose (Maximalwert 22.800/µl am 2.Tag p.op.), begleitet von Temperaturschwankungen zwischen 38.4°C und 39.2°C. Keine Störungen im Allgemeinbefinden.

WUNDHEILUNG:

per primam.

RÖNTGENBEFUND, 7 Wochen postoperativ:

Kaudo-ventral des Magens männerfaustgroße Verschattung. Dadurch Abdrängung der Dünndarmschlingen nach kaudal.

POSTOPERATIVE HÄMATOLOGISCHE BEFUNDE:

4 Monate postoperativ

Rotes Blutbild:

Erythrozyten: 6.18×10^6/µl

Hämatokrit: 46 V%

Hämoglobin: 16.6 g%

Howell-Jolly-Körperchen: 0%

Weißes Blutbild:

Leukozyten: 10.600/µl

Lymphozyten: 33

Monozyten: -

Eosinophile Granulozyten: 7

Basophile Granulozyten: -

Segmentkernige Granulozyten: 58

Stabkernige Granulozyten: 2

Thrombozyten: 205.000/µl

Phagozytoseindex: 22%

8 Monate postoperativ

Rotes Blutbild:

Erythrozyten: $7.00 \times 10^6/\mu l$

Hämatokrit: 49 V%

Hämoglobin: 16.4 g%

Howell-Jolly-Körperchen: 0.35%

Phagozytoseindex: 22%

SZINTIGRAPHISCHER BEFUND, 7 Wochen postoperativ:

Breit-ovale Anreicherungszone von Tc-99m im Bereich des Autotransplantates. Anreicherungszone von inhomogener Dichte.

ZUSAMMENFASSUNG:

Präoperativ: leicht erhöhter Hämatokrit.

4 Monate postoperativ: Eosinophilie, Lymphozytose.

8 Monate postoperativ: Keine wesentlichen Veränderungen gegenüber 4 Monate postoperativ.

Szintigraphisch deutliche Anreicherung.

Versuchshund M8: DSH, w, 1 1/2 Jahre, 28 kg.

PRÄOPERATIVE HÄMATOLOGISCHE BEFUNDE:

Rotes Blutbild:	
Erythrozyten:	$7.55 \times 10^6/\mu l$
Hämatokrit:	55 V%
Hämoglobin:	19.7 g%
Weißes Blutbild:	
Leukozyten:	7.800/µl
Lymphozyten:	20
Monozyten:	4
Eosinophile Granulozyten:	2
Basophile Granulozyten:	-
Segmentkernige Granulozyten:	72
Stabkernige Granulozyten:	-
Thrombozyten:	195.000/µl
Phagozytoseindex:	19%

POSTOPERATIVE BEOBACHTUNGEN:

Schwankende Leukozytose (Maximalwert 34.000/µl). Am dritten Tag postoperativ Temperatur 40.5°C, Durchfall, schlechtes Allgemeinbefinden, geringgradig verspanntes Abdomen, Gewichtsverlust (3 kg). Daher Umstellung der Chemotherapie von Trimethoprim (Borgal^R) auf Chloramphenicol (Chloromycetin^R, 50 mg/kg KGW auf dreimal täglich verteilt) und Dauertropfinfusion mit Elektrolytlösungen (50 ml/kg KGW). Daraufhin merkliche Besserung. Während der folgenden 7 Tage nochmals 2 Fieberschübe bis 41.0°C. Anschließend Normalisierung der Körpertemperatur auf 38.8°C mit sinkender Leukozytose.

Die Hündin war 3 Monate postoperativ in sehr gutem Allgemeinzustand und hatte ihr ursprüngliches Gewicht wieder er-

reicht.

WUNDHEILUNG:

per primam.

RÖNTGENBEFUND, 10 Tage postoperativ:

Kaudal des Magens leicht diffuse, faustgroße Verschattung. Dadurch Abdrängung der Dünndarmschlingen nach kaudal. Um die rundliche Verdichtungszone erscheint das vordere Abdomen leicht verschwommen.

POSTOPERATIVE HÄMATOLOGISCHE BEFUNDE:

4 Monate postoperativ

Rotes Blutbild:	
Erythrozyten:	$6.21 \times 10^6/\mu l$
Hämatokrit:	47 V%
Hämoglobin:	16.0 g%
Howell-Jolly-Körperchen:	0.2%
Weißes Blutbild:	
Leukozyten:	11.000/µl
Lymphozyten:	30
Monozyten:	8
Eosinophile Granulozyten:	3
Basophile Granulozyten:	-
Segmentkernige Granulozyten:	59
Stabkernige Granulozyten:	-
Thrombozyten:	255.000/µl
Phagozytoseindex:	19%

8 Monate postoperativ

Rotes Blutbild:

Erythrozyten:	$5.6 \times 10^6/\mu l$
Hämatokrit:	45 V%
Hämoglobin:	14.6 g%
Howell-Jolly-Körperchen:	0.30%
Phagozytoseindex:	23%

SZINTIGRAPHISCHER BEFUND, 8 Wochen postoperativ:

Sichelmondförmige Anreicherungszone von Tc-99m im Bereich des Autotransplantates. Anreicherungszone von inhomogener Dichte.

ZUSAMMENFASSUNG:

Präoperativ: leicht erhöhter Hämatokrit.

4 Monate postoperativ: Monozytose.

8 Monate postoperativ: Keine wesentlichen Veränderungen gegenüber 4 Monate postoperativ. Höherer Phagozytoseindex.

Szintigraphisch deutliche Anreicherung.

Versuchshund M9: Labrador-Bastard, m, ca. 5 Jahre, 28 kg.

PRÄOPERATIVE HÄMATOLOGISCHE BEFUNDE:

Rotes Blutbild:

Erythrozyten:	$7.71 \times 10^6/\mu l$
Hämatokrit:	56 V%

Hämoglobin:	19.9 g%
Weißes Blutbild:	
Leukozyten:	8.900/µl
Lymphozyten:	24
Monozyten:	3
Eosinophile Granulozyten:	5
Basophile Granulozyten:	-
Segmentkernige Granulozyten:	68
Stabkernige Granulozyten:	-
Thrombozyten:	215.000/µl
Phagozytoseindex:	21%

POSTOPERATIVE BEOBACHTUNGEN:

Leukozytose (Maximalwert 35.700/µl) bedingt durch Thrombophlebitis an linker Vorderextremität. 3 Tage postoperativ Dehiszenz der Hautnaht infolge Infektion. Umstellung der Chemotherapie von Trimethoprim (Borgal^{R}) auf Chloramphenicol (Ibemycin^{R}-Kapseln, 50 mg/kg KGW auf dreimal täglich verteilt). Temperaturwerte zwischen 38.6°C und 39.4°C .

WUNDHEILUNG:

Tiefe Bauchdeckenschichten per primam. Hautnaht per secundam.

POSTOPERATIVE HÄMATOLOGISCHE BEFUNDE:

4 Monate postoperativ

Rotes Blutbild:	
Erythrozyten:	5.79x10^{6}/µl
Hämatokrit:	45 V%
Hämoglobin:	16.0 g%

Howell-Jolly-Körperchen:	0.5%
Weißes Blutbild:	
Leukozyten:	11.200/µl
Lymphozyten:	20
Monozyten:	3
Eosinophile Granulozyten:	4
Basophile Granulozyten:	-
Segmentkernige Granulozyten:	73
Stabkernige Granulozyten:	-
Thrombozyten:	460.000/µl
Phagozytoseindex:	18.5%

8 Monate postoperativ

Rotes Blutbild:	
Erythrozyten:	5.6×10^6/µl
Hämatokrit:	48 V%
Hämoglobin:	15.6 g%
Howell-Jolly-Körperchen:	0.2%
Phagozytoseindex:	19%

SZINTIGRAPHISCHER BEFUND, 7 Wochen postoperativ:

Schmetterlingsförmige Anreicherungszone von Tc-99m im Bereich des Autotransplantates. Anreicherungszone von fast homogener Dichte.

ZUSAMMENFASSUNG:

Präoperativ: erhöhter Hämatokrit, leichte Eosinophilie.

4 Monate postoperativ: Phagozytoseindex geringgradig erniedrigt.

8 Monate postoperativ: Keine wesentlichen Veränderungen gegenüber 4 Monate postoperativ.

Szintigraphisch deutliche Anreicherung.

Versuchshund B9: Boxer-Bastard, m, ca. 8 Jahre, 29 kg.

PRÄOPERATIVE HÄMATOLOGISCHE BEFUNDE:

Rotes Blutbild:	
Erythrozyten:	$6.49 \times 10^6/\mu l$
Hämatokrit:	49 V%
Hämoglobin:	17.7 g%
Weißes Blutbild:	
Leukozyten:	10.500/µl
Lymphozyten:	19
Monozyten:	4
Eosinophile Granulozyten:	5
Basophile Granulozyten:	-
Segmentkernige Granulozyten:	72
Stabkernige Granulozyten:	-
Thrombozyten:	220.000/µl
Phagozytoseindex:	21%

POSTOPERATIVE BEOBACHTUNGEN:

Leukozytose (Maximalwert 24.300/µl am ersten Tag p.op.). Bereits am 4.Tag postoperativ Leukozytenzahl im physiologischen

Bereich. Allgemeinbefinden sehr gut. Geringgradiger Gewichtsverlust.

WUNDHEILUNG:

per primam.

POSTOPERATIVE HÄMATOLOGISCHE BEFUNDE:

4 Monate postoperativ

Rotes Blutbild:

Erythrozyten:	$5.87 \times 10^6/\mu l$
Hämatokrit:	45 V%
Hämoglobin:	15.6 g%
Howell-Jolly-Körperchen:	0.2%

Weißes Blutbild:

Leukozyten:	11.200/µl
Lymphozyten:	22
Monozyten:	1
Eosinophile Granulozyten:	5
Basophile Granulozyten:	-
Segmentkernige Granulozyten:	72
Stabkernige Granulozyten:	-
Thrombozyten:	370.000/µl
Phagozytoseindex:	18%

8 Monate postoperativ

Rotes Blutbild:

Erythrozyten:	$6.0 \times 10^6/\mu l$
Hämatokrit:	44 V%
Hämoglobin:	15.3 g%
Howell-Jolly-Körperchen:	0.4%

Phagozytoseindex: 23%

SZINTIGRAPHISCHER BEFUND, 7 Wochen postoperativ:

Längliche Anreicherungszone von Tc-99m im Bereich des Autotransplantates. Anreicherungszone von leicht inhomogener Dichte.

ZUSAMMENFASSUNG:

Präoperativ: leichte Eosinophilie.

4 Monate postoperativ: leichte Eosinophilie, Phagozytoseindex geringgradig erniedrigt.

8 Monate postoperativ: Keine wesentlichen Veränderungen gegenüber 4 Monate postoperativ. Höherer Phagozytoseindex.

Szintigraphisch deutliche Anreicherung.

4.3.2. Zusammenfassung der hämatologischen und zellimmunologischen Befunde

In Tab.2 sind die Ergebnisse der hämatologischen und zellimmunologischen Untersuchung der milzautotransplantierten Tiere 4 Monate postoperativ im Vergleich zu den hämatologischen Standardwerten (nach Dürr und Kraft, 1975) zusammenfassend dargestellt. Bezüglich des roten Blutbildes (Fig.6 und Tab.2) ist bei keinem Versuchshund eine merkliche Veränderung zu erkennen; bei keinem der Tiere war nach der Autotransplantation eine Anämie zu beobachten. Auch können nur in durchschnittlich 0.23% der Erythrozyten Howell-Jolly-Körperchen nachgewiesen werden (Fig.6-D). Eine weitere hämatologische Untersuchung 8 Monate postoperativ führte zu gleichen Ergebnissen.

Bei einem der autotransplantierten Tiere konnte 4 Monate postoperativ eine Leukozytose nachgewiesen werden (Fig.7-C).

Im Differentialblutbild zeigten 3 von 9 Hunden eine erhöhte Zahl eosinophiler Granulozyten (Fig.7-E). Ferner wiesen 4 der 9 Versuchshunde eine Monozytose auf (Fig.7-D), wobei allerdings darauf hinzuweisen ist, daß bei diesen Tieren bereits vor der Operation die Monozytenzahl erhöht war.

Die Anzahl der Thrombozyten blieb bei 8 von 9 Tieren gegenüber den Standardwerten unverändert (Fig.8).

Auch der sowohl 4 Monate als auch 8 Monate postoperativ ermittelte Phagozytoseindex (19.8 $\pm$ 1.4%) ist dem vor der Autotransplantation bestimmten Wert (20.2 $\pm$ 2.0%) wie auch dem Standardwert (25.4%) sehr ähnlich (Fig.9).

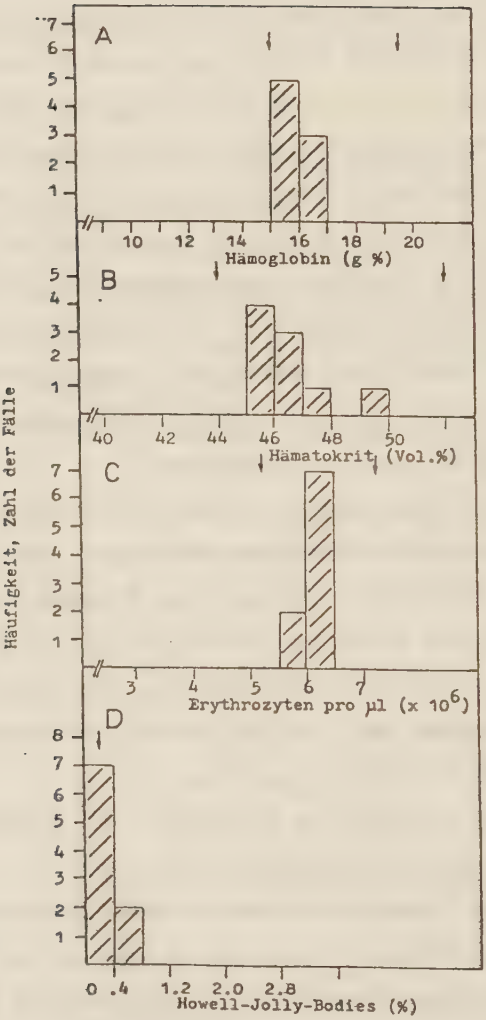


Fig.6. Rotes Blutbild nach Autotransplantation von homogenisiertem Milzgewebe. Die Pfeile kennzeichnen den Bereich der Standardlaborwerte.

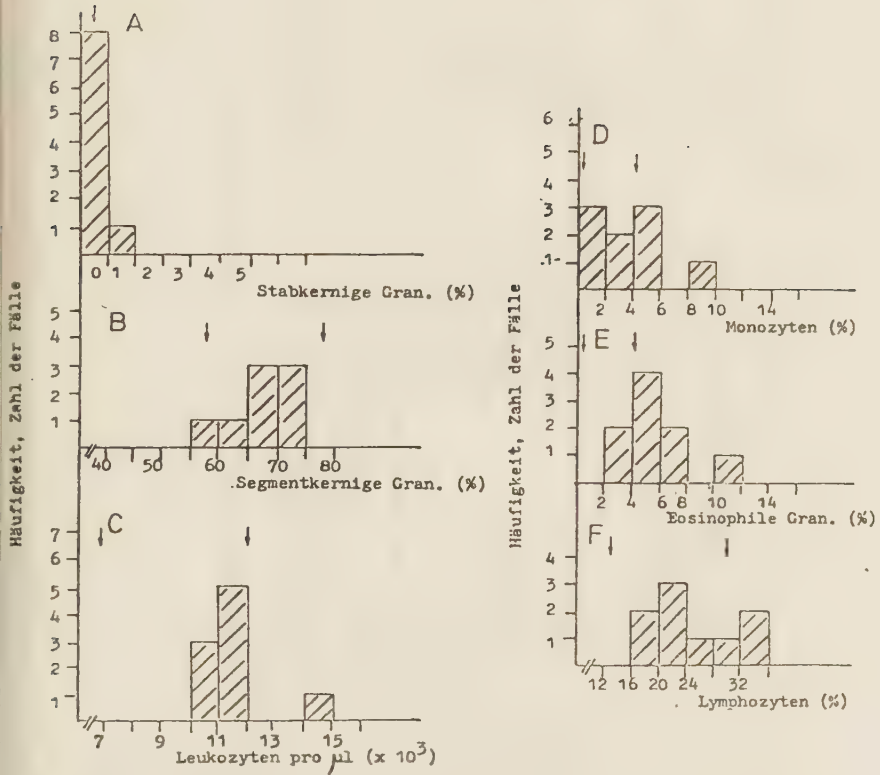


Fig.7. Weißes Blutbild nach Autotransplantation von homogenisiertem Milzgewebe.

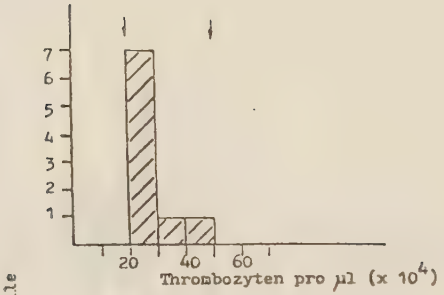


Fig.8. Zahl der Thrombozyten nach Autotransplantation von homogenisiertem Milzgewebe.

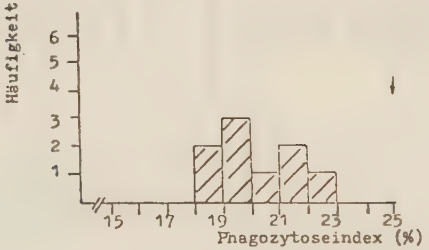


Fig.9. Phagozytoseindex nach Autotransplantation von homogenisiertem Milzgewebe.

Tab. 2. Vergleich hämatologischer und zellimmunologischer Werte mit Standardlaborwerten vor und nach Autotransplantation.

		Autotransplantierte Tiere (n=9) Mittelwert ± Standardabweichung vor Autotransplantation	nach	Standardwerte (nach Dürr und Kraft,1975)
Erythrozyten	($x10^6$)	7.39 ± 0.73	6.13 ± 0.2	5.5-7.5
Hämatokrit	(Vol%)	49.88 ± 7.8	46.0 ± 1.3	44-52
Hämoglobin	(g%)	17.87 ± 1.7	15.75 ± 0.41	15-19.5
Howell-Jolly-Körperchen	(%)	?	0.23 ± 0.16	0 (Schulten,1953)
Leukozyten	pro ul	9922 ± 1795	11311 ± 1155	6000-12000
Lymphozyten	(%)	19.60 ± 3.8	25.1 ± 6.0	13-30
Monozyten	(%)	4.0 ± 0.5	3.3 ± 2.7	0-4
Eosinophile Granulozyten	(%)	4.2 ± 1.0	5.3 ± 2.2	0-4
Basophile Granulozyten	(%)	0.11 ± 0.33	0	0-1
Segmentkernige Granulozyten	(%)	71.6 ± 3.9	66.1 ± 5.2	55-75
Stabkernige Granulozyten	(%)	0.11 ± 0.33	0.11 ± 0.33	0-4
Thrombozyten	pro µl	$3.0x10^5$ ± $1.5x10^5$	$2.7x10^5$ ± $1.5x10^5$	$2-5x10^5$
Phagozytoseindex:	(%)	20.2 ± 2.0	19.8 ± 1.4	25.4 (Likhite,1975)

4.3.3. Szintigraphische Ergebnisse

Das Milzszintigramm einer physiologischen Milz zeigt eine weitgehend homogene Anreicherung von Tc-99m mit einer deutlichen Konturierung und wenig Hintergrundstrahlung (Abb.6).

Im Vergleich dazu weist das heterotope homogenisierte Autotransplantat zwar eine deutliche Aktivitätsanreicherung auf, das Szintigramm ist jedoch von polymorpher Gestalt (Abb.7). Die unterschiedlich starke Strahlenemmission beruht dabei auf der unterschiedlichen Dichte des ins Omentum majus eingestrichenen Gewebes (Fischer und Wolf,1963).

4.3.4. Patho-histologischen Befunde

4.3.4.1. Makroskopische Befunde

Das autotransplantierte Milzgewebe stellt sich makroskopisch 6 Monate nach der Transplantation als ein ca.6x4x4cm großer, unscharf begrenzter, weich-elastischer Knoten im Omentum majus dar. Die Schnittfläche erscheint dunkelrot-weiß marmoriert.

4.3.4.2. Histologischer Befund

Das im Fettgewebe des Netzes eingelagerte Implantat zeigt einen knötchenförmig-traubenartig strukturierten Grundaufbau. Es handelt sich dabei um von Bindegewebe abgegrenzte Inseln ro-

ter Milzpulpa, die innerhalb des Netzes Anschluß an die Blutzirkulation gefunden haben. Vereinzelt sind Strukturelemente von weißer Pulpa zu erkennen, die stellenweise typische Follikelstruktur zeigen.

Es konnten ferner zerstörtes Milzgewebe und abgebaute Erythrozyten mit Bildung von eisenhaltigem und eisenfreiem Blutpigment beobachtet werden.

5. DISKUSSION

Nachdem man in den letzten Jahrzehnten den wesentlichen Beitrag der Milz zur Blutspeicherung und zur Infektionsabwehr erkannte, begann man in der Humanmedizin - veranlasst durch die erhöhte Anzahl von Milzrupturen infolge von Verkehrs- und Sportunfällen - Möglichkeiten zur Erhaltung der Milz zu entwickeln.

Erstmals wurde von Carell (1908) eine orthotope Milztransplantation durchgeführt. In der Folgezeit wurden dann eine Reihe weiterer chirurgischer Techniken zur Erhaltung von zerstörtem Milzgewebe entwickelt. So beschrieb Pierce (1961) eine Möglichkeit der heterotopen Milztransplantation, Douglas und Simpson (1971) die Milznaht, DeBoer (1972) die partielle Splenektomie und Grosfeld (1976) eine halbkonservative Methode zur Erhaltung der Milz durch Abdeckung des Milzdefektes mit synthetischen Monomeren. Alvarez und Greco (1980) sowie Seufert et al. (1981) entwickelten schließlich Möglichkeiten der Autotransplantation von Milzgewebe.

Auch in der Kleintierchirurgie nahm in den letzten Jahren die Splenektomie bei polytraumatisierten Unfallpatienten und bei Staungsmilzen infolge Torsio ventriculi erheblich zu. Dies war Anlaß, im Rahmen der vorliegenden Arbeit zunächst das Blutbild und die Phagozytoseleistung bei splenektomierten Hunden zu untersuchen. Die splenektomierten Tiere wurden dann mittels klinischer Parameter (Blutbild, Nachweis der Phagozytose, Szintigraphie und Röntgendiagnostik) mit einer Versuchstiergruppe verglichen, bei der experimentell zur funktionellen Erhaltung der

Milz eine Autotransplantation durchgeführt wurde. Alle splenektomierten Hunde entstammen dem Patientengut der chirurgischen Universitätstierklinik München.

Singer und Weisz (1945) sowie Lorber (1958) beobachten beim Menschen nach durchgeführter Splenektomie eine normochrome Anämie; sie stellen ferner geringgradig verminderte Hämatokrit- und Hämoglobinwerte fest, die jedoch nach 6 Monaten wieder im Normalbereich liegen.

Demgegenüber zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, daß bei Hunden, deren Splenektomie länger als ein halbes Jahr zurückliegt, noch eine zumindest geringgradige Anämie nachgewiesen werden kann. Tab.1 und Fig.2 verdeutlichen, daß neben den Erythrozyten (5.2×10^6/ul) auch die Hämoglobin- und Hämatokritwerte (14.3 g% bzw. 42.9 Vol%) leicht erniedrigt sind. Offensichtlich kann also nach einer Splenektomie eine Anämie über Jahre hinweg bestehen bleiben. Es wird angenommen, daß die Anämie auf dem Wegfall der Milz als bedeutendem Blutspeicher und Erythrozytenbildner beruht. Das Blutreservoir, das die Milz darstellt, kann daher offensichtlich nicht von anderen Organen wie z.B. der Leber kompensiert werden.

Überaus deutlich wirkt sich diese verminderte Blutspeichermöglichkeit nach einer Splenektomie bei körperlicher Belastung aus. Herrath (1958) beobachtet bei splenektomierten Menschen eine verminderte Sauerstoffversorgung des Herzmuskels während schon durchschnittlicher Leistunganforderung. Lennert et al. (1969) sehen diese verringerte Sauerstoffversorgung als Ursache für die in der Arbeitsmedizin seit langem bekannte Leistungsmin-

derung (bis zu ca.20%). Ingvar und Rayner (1950) stellen ebenfalls cardiale Störungen als Ursache dieser Leistungsminderung fest.

Im Verlauf der vorliegenden Untersuchung konnte dieses aus der Arbeitsmedizin bekannte Phänomen der Leistungsminderung bei 88% der splenektomierten Hunde beobachtet werden. Vergleicht man dabei quantitativ die Blutspeicherkapazität von Menschenmilz mit Hundemilz, kann davon ausgegangen werden, daß die beim Menschen bekannte Leistungsminderung von 20 % beim Carnivoren aufgrund seiner ausgesprochenen Speichermilz noch wesentlich stärker ausgeprägt ist. Die verminderte Zahl der Sauerstoffträger kann ferner als Ursache der häufig schon bei mittelmäßiger Beanspruchung des Herzmuskels auftretenden Hypoxie angesehen werden. Es erscheint daher wahrscheinlich, daß diese Sauerstoffversorgungsstörung des Herzmuskels in unmittelbarem Zusammenhang mit der bei splenektomierten Hunden so häufig auftretenden Herzinsuffizienz (siehe Kasuistik) steht.

In den Erythrozyten aller untersuchten splenektomierten Hunde können die von Pribilla (1967) und einigen anderen Autoren beschriebenen korpuskulären Einschlüsse beobachtet werden. In 5% aller Erythrozyten sind dabei Howell-Jolly-Körperchen nachweisbar, in 9 % der Erythrozyten eisenhaltige Granula (= Siderozyten) (Tab.1 und Fig.2). Die korpuskulären Erythrozyteneinschlüsse werden deshalb als zuverlässiger Parameter für die verlorengegangene Milzfunktion angesehen (Crosby,1963; Pribilla,1967). Pribilla (1967) erklärt die Zunahme der Erythrozyteneinschlüsse mit der fehlenden "pitting function" der Milz.

In Übereinstimmung mit den Beobachtungen von Palmer et al. (1951) tritt bei 50% der untersuchten splenektomierten Hunde eine Leukozytose auf, obgleich bei einigen Hunden die Splenektomie schon länger als 1 Jahr zurückliegt (Tab.1 und Fig.3).

Auch die von Streicher (1960) sowie Pedersen und Videbaek (1966) beobachteten Veränderungen des Differentialblutbildes nach Splenektomie können bestätigt werden, da bei 65% der Patienten neben einer Monozytose eine geringgradige Eosinophilie auftritt (Tab.1 und Fig.3). Die Monozytose interpretieren Crosby und Colonell (1963) als Kompensationsreaktion von Seiten des reticuloendothelialen Systems.

Eine überaus deutliche Folgeerscheinung einer Splenektomie scheint der drastisch verminderte Infektionsschutz zu sein. Zwar konnte das in der Humanmedizin beschriebene und nicht selten tödlich endende O.P.S.I.- Syndrom von mir beim Hund nicht beobachtet werden, jedoch ist der Phagozytoseindex - in vitro durchgeführt - bei den splenektomierten Hunden deutlich verringert (Tab.1 und Fig.5). Ursache dafür scheint ein Mangel des Tetrapeptides "Tuftsin" zu sein, das normalerweise die Phagozytoseaktivität der neutrophilen Granulozyten anregt (Constantopoulos und Najjar,1973).

Um dieser nach Splenektomie auftretenden erhöhten Infektionsgefährdung entgegenzutreten, wird in der vorliegenden Arbeit als milzerhaltende Alternative zur Splenektomie die von Seufert et al.(1981) in der Humanmedizin erstmals beschriebene heterotope Autotransplantation von homogenisiertem Milzgewebe

experimentell an 9 Versuchshunden durchgeführt. Um zu klären, ob es berechtigt ist, diese Methode in der Veterinärmedizin klinisch anzuwenden, wird die Aktivität des autotransplantierten Gewebes an Hand von hämatologischen, zellimmunologischen, szintigraphischen und röntgendiagnostischen Parametern überprüft.

Die Operationstechnik ist einfach, schnell und benötigt nur geringen instrumentellen Aufwand. Die Autotranplantation ist auch bei hilusnahen Milzrupturen durchführbar. Sie nimmt lediglich 10-15 Minuten mehr Zeit in Anspruch als eine normale Splenektomie.

Die Autotransplantation von homogenisiertem und heterotop reimplantierten Milzgewebe stellt dabei im Grunde nichts anderes dar als eine iatrogen bewußt provozierte Splenosis peritonei (Seufert et al.,1981). Die Autotransplantation imitiert damit lediglich - allerdings gezielt - einen natürlichen Vorgang.

Als wesentlich für die Reimplantation des homogenisierten Milzgewebes haben sich der gewählte Ort für die Implantation sowie die Partikelgröße erwiesen (Seufert et al.,1981). Die beschriebene Methode erweist sich dabei als Methode der Wahl. Das Zerreiben des Milzgewebes mit einer Haushaltsraspel in kleine Fragmente, die Entfernung der Milzkapsel mit dem Trabekelwerk als Diffusionsbarriere und das dünne Einstreichen in das Omentum majus schaffen die Voraussetzung für die Einheilung des Gewebes. Das große Netz bietet sich dabei besonders gut als Reim-

plantationsort an, da es stark durchblutet ist, eine große Oberfläche aufweist und derselben embryonalen Anlage wie die Milz entstammt (Seufert et al.,1981). Operationstechnisch besonders zu beachten ist, daß die Netztasche allseitig gut verschlossen wird. Nur durch den sorgfältigen Verschluß des zusammengerollten Netzes können Adhäsionen mit anderen Abdominalorganen verhindert werden.

Postoperativ waren bisher weder Früh- noch Spätkomplikationen zu beobachten.

Zur Überprüfung der Funktionstüchtigkeit des reimplantierten Gewebes wurden sowohl 4 Monate als auch 8 Monate nach der Autotransplantation hämatologische Untersuchungen durchgeführt und die Phagozytoseleistung bestimmt.

Das rote und das weiße Blutbild zeigte bei allen Versuchshunden keine erwähnenswerten Besonderheiten (Tab.2, Fig.6 und Fig.7).

Auffällig dagegen ist die Normalisierung der Howell-Jolly-Körperchen in den Erythrozyten, die im Durchschnitt 0.23% betragen (Tab.2 und Fig.6). Diese im Normbereich liegenden Werte belegen eindrucksvoll die erhaltengebliebene "pitting-function" des Autotransplantates.

Bedeutsamer jedoch für die in dieser Arbeit zu klärende Frage ist der Nachweis der Phagozytose und damit des Infektionsschutzes durch das reimplantierte Gewebe.

Die zellimmunologischen, quantitativen in vitro Untersuchungen ergaben, daß neutrophile Granulozyten auch nach der Au-

totransplantation Staphylococcen phagozytieren. Die Phagozytoseaktivität 4 Monate postoperativ entspricht nicht ganz der von Tieren mit intakter Milz (Tab.3 und Fig.11). Eine weitere Untersuchung 8 Monate postoperativ läßt eine annähernd normale Phagozytoseaktivität erkennen (Kasuistik).

Die Ergebnisse lassen daher vermuten, daß das autotransplantierte Gewebe in der Lage ist, das für die Phagozytose verantwortliche Tuftsin zu bilden. Die Infektionsabwehr als eine wesentliche Aufgabe der Milz scheint durch das autotranplantierte Gewebe gewährleistet zu sein.

Einen weiteren überzeugenden Hinweis auf die vorhandene Clearance-Funktion des Autotransplantates gibt die 7-8 Wochen nach der Operation durchgeführte Szintigraphie mit Tc-99m. Abb.7 zeigt eindrucksvoll, daß das transplantierte Gewebe in der Lage ist, die alterierten und mit Tc-99m markierten Erythrozyten zu phagozytieren.

Die vergleichende Darstellung von zellimmunologischen und hämatologischen Befunden splenektomierter sowie autotransplantat-tragender Hunde mit den Normwerten läßt erkennen (Tab.3), daß nicht nur "pitting-function" (= Normalisierung der Howell-Jolly-Körperchen)und Clearance-Leistung (= szintigraphische Anreicherung), sondern auch die Phagozytoseleistung des Autotransplantates zufriedenstellend ist (Fig.10 und Fig.11).

Die Replantatfunktion wurde ferner pathologisch-anatomisch und histologisch untersucht. Der histologische Befund zeigt zu-

nächst, daß sich aus dem autotransplantierten Milzpulpa-Pürree 6 Monate postoperativ kein strukturell vollständiges Organ "Milz" gebildet hat. Milzkapsel und Trabekelsystem fehlen. Im Autotranplantat sind jedoch zahlreiche bindegewebig-ummantelte Inseln aus stark blutgefülltem rotem Milzpulpagewebe zu finden. Darüberhinaus sind stellenweise typische Follikelstrukturen und vereinzelt Plasmazellen zu beobachten. Erythrozyten werden unter Bildung von eisenhaltigem und eisenfreiem Blutpigment gefunden. Die Befunde stimmen mit den hämatologisch-zellimmunologischen Ergebnissen überein und weisen auf die Funktionsfähigkeit des Replantates hin. Es kann daher angenommen werden, daß das Autotransplantat in der Lage ist, einen Teil der Abwehrfunktion zu übernehmen. Über die Blutspeicherfunktion des Replantates kann dagegen keine Aussage getroffen werden.

Abschließend kann festgestellt werden, daß die Patienten durch das Autotransplantat einen zellulären Infektionsschutz beibehalten, der nach einer Splenektomie stark reduziert wäre. Die vorliegenden klinischen Befunde sprechen daher dafür, die risikoarme, zeitlich wie instrumentell einfache Autotransplantation einer Splenektomie vorzuziehen. Dabei ist allerdings zu beachten, daß die Autotranplantation von tumorösem Milzgewebe kontrainjiziert ist.

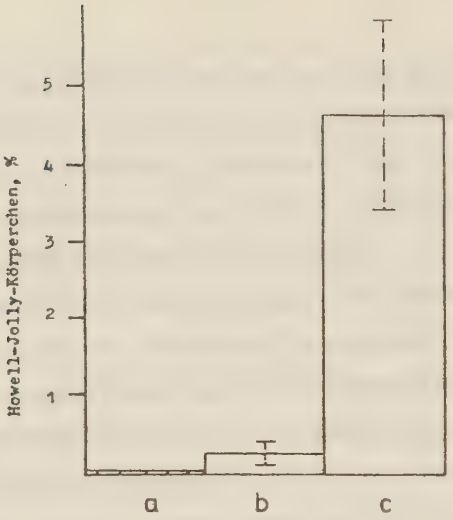


Fig.10. Vergleichende Darstellung der Clearance-Leistung (% Howell-Jolly-Körperchen) bei (a) normalen, (b) Autotransplantat-tragenden und (c) splenektomierten Tieren.

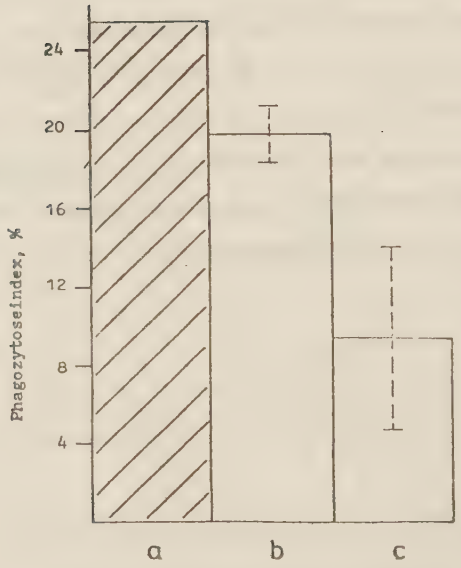


Fig.11. Vergleichende Darstellung des Phagozytoseindex bei (a) normalen, (b) Autotransplantat-tragenden und (c) splenektomierten Tieren.

Tab 3. Vergleich hämatologischer und zellimmunologischer Werte nach Splenektomie und Autotransplantation mit Standardlaborwerten. Die Ergebnisse sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Zur statistischen Analyse wurden die Werte der splenektomierten Tiere mit denen der Tiere nach Autotransplantation gemäß dem Wilcoxon-Test[1] verglichen: ***p ≤ 0.001; **p ≤ 0.1; *p ≤ 0.5.

		Splenektomierte Tiere (n=17)	Nach Autotransplantation (n=9)	Standardwerte (nach Dürr und Kraft,1975)
Erythrozyten	($x10^6$)	5.24 ± 0.77	6.13 ± 0.2***	5.5-7.5
Hämatokrit	(Vol%)	42.9 ± 4.2	46.0 ± 1.3**	44-52
Hämoglobin	(g%)	14.32 ± 1.60	15.75 ± 0.41***	15-19.5
Howell-Jolly-Körperchen	(%)	4.61 ± 1.62	0.23 ± 0.16***	0 (Schulten,1953)
Leukozyten	pro ul	11.070 ± 3306	11311 ± 1155*	6000-12000
Lymphozyten	(%)	23.88 ± 7.9	25.1 ± 6.0*	13-30
Monozyten	(%)	6.47 ± 5.06	3.3 ± 2.7*	0-4
Eosinophile Granulozyten	(%)	5.58 ± 4.73	5.3 ± 2.2*	0-4
Basophile Granulozyten	(%)	0.05 ± 0.24	0*	0-1
[illegible]nige Granulozyten	(%)	63.0 ± 11.0	66.1 ± 5.2*	55-75
[illegible]kernige Granulozyten	(%)	0.9[illegible] ± 1.02	0.11 ± 0.33*	0-4
[illegible]rombozyten	pro µl	$3.5x10^5$ ± $1.6x10^5$	$2.7x10^5$ ± $1.5x10^5$**	$2-5x10^5$
Phagozytoseindex:	(%)	9.43 ± 4.61	19.8 ± 1.4***	25.4 (Likhite,1975)

1) nach Sachs (1974), S.230ff.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Nach einleitender Beschreibung der Anatomie und Physiologie der Milz wird anhand der Literatur auf Symptome nach Splenektomie sowie auf Methoden zur Erhaltung der Milzfunktion eingegangen.

Vergleichende hämatologische und zellimmunologische Untersuchungen werden an splenektomierten Tieren sowie an Hunden durchgeführt, bei denen experimentell eine heterotope Autotransplantation vollzogen wird. Bei der angewandten Operationstechnik wird Milzpulpapürree in das Omentum majus eingestrichen und anschließend das Netz zu einer allseitig geschlossenen Tasche vernäht.

Die Ergebnisse der hämatologischen und zellimmunologischen Untersuchungen an splenektomierten Hunden zeigen, daß neben einer reduzierten "pitting function" und Clearance-Leistung deutliche Veränderungen des Blutbildes vorliegen. Neben einer verminderten Erythrozytenzahl und erniedrigten Hämatokrit- und Hämoglobinwerten kann eine Leukozytose, Monozytose und Eosinophilie festgestellt werden. Ferner ist der Phagozytoseindex bei diesen Tieren erniedrigt.

Im Gegensatz dazu liegen die hämatologischen und zellimmunologischen Werte bei den Autotransplantat-Trägern im Normbereich. Clearance-Leistung und "pitting function" der Milz bleiben nach einer Autotransplantation erhalten.

Die histologische Untersuchung des Autotransplantates zeigt, daß es sich bei dem reimplantierten Gewebe um charakteristisches Milzpulpagewebe handelt, dem jedoch Kapsel und Trabekelsystem fehlen.

Die Ergebnisse der experimentellen Autotransplantation werden unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus der Humanmedizin diskutiert.

Es wird geschlossen, daß es insbesondere aufgrund der erhaltenen "pitting-function" und des Infektionsschutzes angezeigt ist, die Autotransplantation der Milz einer Splenektomie vorzuziehen.

7. SUMMARY

CONCERNING THE AUTOTRANSPLANTATION OF THE SPLEEN: HEMATOLOGICAL AND CELL IMMUNOÖOGICAL RESULTS AFTER SPLENECTOMY AND PREVENTION OF THE CONSEQUENCES OF THE LOSS OF THE SPLEEN BY HETEROTOPIC AUTOTRANSPLANTATION. EXPERIMANTAL EXAMINATIONS.

After a brief description of the anatomy and physiology of the spleen literature is reviewed referring to the symptoms following splenectomy and methods of conservation of splenic function .

Comparative hematological and cell immunological examinations are carried out with experimentally splenectomized dogs in which an heterotopic transplantation was performed.

The operative technique used here included smearing splenic pulpa puree on omentum majus followed by sewing the omentum to a closed bag.

The hematological and cell immunological examinations with splenectomized dogs show that beyond a reduced pitting fuction and clearance efficiency there are important changes concerning the blood cells. The number of erythrocytes as well as hematocrit and hemoglobin are reduced and a leucocytose, monocytose and eosinophily can be observed. In all dogs the phagocytosis index is lowered.

On the contrary the hematological and cell immunological results in dogs carrying autotransplanted splenic tissue show normal values. After autotransplantation pitting function and clearance efficiency are preserved .

The histological examination of the autotransplant shows that the reimplanted tissue is characteristic splenic pulpa tissue however without capsule and trabeculae.

The results of the experimental autotransplantation are discussed with reference to human-medical findings.

It is concluded that preference should be given to auto-transplantation of the spleen as opposed to total splenectomy because of the conserved pitting function and protection against infections.

L I T E R A T U R

ALVAREZ, F.E., R.S.GRECO: Regeneration of the spleen after ectopic implantation and partial splenectomy. Arch.Surg.115:772 (1980)

AMMANN,A.J., J.ADDIEGO, D.W.WARD, B.LUBIN, W.B.SMITH: Polyvalent pneumococcal-polysaccaride immunisation of patients with sickle-cell-anemia and patients with splenectomy. New Engl.J.Med.297:897 (1977)

ANDERSEN, V., J.COHN, S.FRIESLEBEN: Immunological studies in children before and after splenectomy. Acta Paediatr.Scand.65:409 (1976)

ASTER, R.H., J.H.JANDL: Platelet sequestration in man.J.CLIN.INVEST.43:843 (1964)

ASTER, R.H.: Pooling of platelets in the spleen:role in the pathogenesis of "hypersplenic" thrombocytopenia. J.Clin.Invest.45:645 (1966)

BARKVE, H.: Indikationen zur Slenektomie. In: Lennert, K., D.Harms:The spleen. S.363. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1970

BALFANZ. J.R., M.E.NESBIT, C.JARVIS, W.KRIVIT:Overwhelming

sepsis following splenectomy for trauma .J.Pediat.88:458 (1976)

BARTON, CL.L.: The spleen. In: Bojrab, M.J.:Pathophysiology in small animal surgery. S.502. Lea-Febiger, Philadelphia 1981.

BISNO, A.L.: Hyposplenism and overwhelming pneumococcal infection: a reappraisal. Am.J.med.Sci.262:101 (1971).

CARREL, A.: Remote results of the replantation of the kidney and the spleen. J.Exp.Med.12:146 (1910).

CHILCOTE, R.R., R.L.BAEHNER, D.HAMMOND: Septicemia and meningitis in children splenectomized for Hodgkins disease. New Engl.J.Med.295:798 (1976).

CONSTANTOPOULOS, A., V.A.NAJJAR: Tuftsin deficiency syndrom. Act.Paediatr.Scand.62:645 (1973).

CROSBY, W.H.: Normal functions of the spleen relative to red blood cells: a review. Blood 14:399 (1959).

CROSBY, W.H.: Hyposplenism: an inquiry into normal functions of the spleen. Ann.Rev.Med.14:349 (1963).

DEBOER, J, G.SUMNER-SMITH, H.G. DAWNIE: Partial splenectomy, technique and some hematologic consequences in the dog. J.Pediatr.Surg.7:378 (1972).

DICKERMAN, J.D.: Splenectomy and sepsis: a warning. Pediatrics 63:938 (1979).

DICKERMAN,J.D., S.R.HORNER, J.A.COIL, D.W.GUMP: The protective effect of intraperitoneal splenic autotransplants in mice exposed to an aersolized suspension of type III streptococcus pneumoniae. Blood 54:354 (1979).

DOUGLAS, J., J.S.SIMPSON: The conservative management of splenic trauma. J.Pediatr.Surg.6:565 (1971).

DÜRR, U.M., W.KRAFT: Kompendium der klinischen Labordiagnostik bei Hund,Katze,Pferd. Verlag M u. H. Schaper, Hannover 1975.

ECKELMAN, W., R.RICHARDS, H.L.ATKINS, W.HAUSER, J.F.KLOPPER: Visualisation of the human spleen with ^{99m}Tc labeled red blood cells. J.Nucl.Med.12:310 (1971).

ELLIS, E.F., R.T.SMITH: The role of the spleen in immunity. Pediatrics 37:111 (1966).

ERAKLIS, A.J., S.V.KEVY, L.K.DIAMOND, R.E.GROSS: Hazard of overwhelming infection after splenectomy in childhood. New Engl.J.Med.276:1225 (1967).

FISCHER, J., R.WOLF: Grundlagen und Technik der Milzszintigraphie. Acta Hepato-Splenologica 10:209 (1963).

FISCHER, J.: Milzszintigraphie. Radiologe 5:372 (1965).

FLEMMING, C.R., E.R.DICKSON, E.G.HARRISON: Splenosis: autotransplantation of splenic tissue. Am.J.Med.61:414 (1976).

GEHRMANN, G.: Milz und normaler Thrombozytenhaushalt. In: Lennert, K., D.Harms: The spleen, S.276, Springer-Verlag, Berlin. Heidelberg, New York,1970.

GRECO, R.S., F.E.ALVAREZ: Protection against pneumococcal bacteremia by partial splenectomy. Surg.Gynec.Obstet.152:67 (1981).

GROSFELD, J.L., J.E.RANOCKAH: Are hemisplenectomy and/or primary splenic repair feasible? J.Pediatr.Surg.11:419 (1976).

HALLER, J.A.: Role of the spleen in experimental neonatal infections and transplantation. J.Pediatr.Surg.5:172 (1970).

HALLMANN, L.: Klinische Chemie und Mikroskopie. 10.Aufl., S.349. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 1966.

HANCOCK, B.W., L.BRUCE, A.MILFORD, W.WARD, J.RICHMOND: Changes in immunstatus in patients undergoing splenectomy for the staging of Hodgkins disease. Brit.Med.J.1:313 (1976).

HERRATH, V.E.: Bau und Funktion der normalen Milz. S.84. Walter De Gruyter, Berlin 1958.

HILLMAIR, A.M.: Milzfunktionen und Milzkrankheiten. Münch.Med.Wschr.39:1933 (1969).

HISCHFELD, H., R.MÜHSAM: Chirurgie der Milz. S.8. Ferdinend Enke, Stuttgart 1930.

HOLROYDE, CH.P., F.A.OSHI, F.H.GARDNER: The "pocked" erythrocyte. Red cell surface alterations in reticuloendothelial immatunity of the neonate. New Engl.J.Med.281:516 (1969).

HOLROYDE, CH.P., F.H.GARDNER: Aquisition of autophagic vacuoles by human erythrocytes. Physiological role of the spleen. Blood 36:566 (1970).

HORAN, M., J.H.COLEBATCH: Relation between splenectomy and subsequent infection. Arch.Dis.Child.37:398 (1962).

IBRAHIM, H., N.A.MISH, A.A.AMER, FATHMA el TAYEB: Splenectomy in sheep. I.Technique and hematological changes. Ass.Vet.Med.J.7:257 (1980).

INGVAR, E.K., S.RAYNER: Analytical study of splenectomized cases after traumatic rupture of healthy spleens. Acta Med.Scand.137:417 (1950).

JANDL, J.H.: Sequestration of sensitized red cells by splenic autotransplants. Clin.Res.8:210 (1960).

JENKIN, CH.R., D.ROWLEY: The role of opsonins in the clearance of living and inert particles by cells of the R.E.S. J.Exp.Med.114:363 (1961).

KÖRTGE, P.: Indikationen zur Splenektomie. Internist 8:357 (1967).

KOUNTZ, S.L., R.COHN: Prolonged survival of a renal homograft by simultaneous splenectomy and splenic homotransplantation. Surg.Forum 13:59 (1962).

KOYAMA, S., H. KIHIRA, S.AOHI, H.OHNISHI: Post-splenectomic vacuole a new inclusion body. Mie med.J.11:425 (1962).

LAHIRI, A.K., V.A.NAJJAR: The physiological role of the lymphoid system. Arch.Biochem.Biophs.141:602 (1970).

LA MURA, J., S.P.CHUNG-FAT, J.A.SAN FILIPPO: Splenorrhaphy for the treatment of splenic rupture in infants and children. Surgery 81:497 (1977).

LAUDA, E.: Die normale und pathologische Physiologie der Milz. S.l, Urban u. Schwarzenberg, Berlin, Wien 1933.

LENNERT, K.A., M.D.SÄNGER, W.MONDORF: Splenektomie-bedingte Spätveränderungen. Münch.Med.Wschr.111:190 (1969).

LENNERT, K.A., W.MONDORF: Zur Ätiologie der Wundheilungsstörung und vermehrten Infektanfälligkeit nach Splenektomie. In: Lennert, K.A., D.Harms:The spleen. S.389. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1970.

LIKHITE, V.V.: Protection against fulminant sepsis in splenectomized mice by implantation of autochthonous splenic tissue. Exp.Haemat.6:433 (1978).

LIPSON, R.L., E.D. BAYRD, C.H.WATKINS: The splenectomy blood picture. Amer.J.clin.Path.32: 526 (1959).

LÖFFLER,H.: Milz und Erythrozytenbildung. In: Lennert,K.A., D.HARMS: The spleen. S.196, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1970.

LONGERBEAM, J.K., R.C.LILLEHEI, E.YUNIS, S.HILAL: Techniques of obtaining and preparing suspensions of spleen and bone marrow for the treatment of supralethally irradiated dogs. Surgery 50: 274 (1961).

LORBER, M.: The effects of splenectomy on the red blood cells of the dog with particular emphasis on the reticulocyte response. Blood 13: 972 (1958).

MARON, B.J., J.R.MALONEY: Septicemia following traumatic or incidental splenectomy. Johns Hopkins Hosp.130: 266 (1972).

MARSH, G.W., S.M.LEWIS, L.SZUR: The use of ^{51}Cr labelled heat-damaged red cells to study splenic function. J.Haemat.12: 161 (1966).

MEYTHALER, F., E.Kühnlein, D. Sölla: Die Indikation zur Splenektomie. Ferdinand Enke Verlag,Stuttgart 1960.

NAJJAR, V.A., K.Nishioha: "Tuftsin",a natural phagocytosis stimulating peptid. Nature 228: 672 (1970).

NAJJAR, V.A., A.Constantopoulos: A new phagocytosis-stimulating tetrapeptid hormone "Tuftsin" and its role in disease. J.Reticuloendothel.Soc.12: 197 (1972).

NEILAU, B.A., J.F.PERRY: Persistence of vacuolated RBCs after splenectomy in adults. J.A.M.A. 243: 1741 (1980).

NICKEL, R., A.SCHUMMER, E.SEIFERLE: Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. 2.Bd.,Eingeweide. 3.Aufl., Parey, Berlin-Hamburg 1975.

NOLTENIUS, H. Die Funktion der Milz im Rahmen des RES. In: Lennert, K.A., D.Harms: The spleen. S.145, Springer-Verlag,Berlin,Heidelberg,New York 1970.

PADMANABHAN, J., H.M.RISEMBERG, R.D.ROWE: Howell-Jolly-bodies in the peripheral blood of full-term and premature neonates. Hopkins Med.J.132: 146 (1973).

PALMER, J.G., J.KEMP, G.E.CARTWRIGHT, M.M.WINTROBE: Studies on the effect of splenectomy on the total leukocyte count in the albino rat. Blood 6: 3 (1951).

PAULUS, B.: Die homologe Transplantation der Milz bei Hunden. Med.Diss.,Bonn 1975.

PEARSON, H.A., D.JOHNSTON, M.A.SMITH: The born-again spleen: return of splenic function after splenectomy for trauma. New Engl.J.Med. 298: 1389 (1978).

PEDERSEN, B., A.VIDEBAEK: On the late effects of removal of the normal spleen. Acta Chir.Scand. 131: 89 (1966).

PETERS, H.: Experimentelle Erzeugung von enzymhaltigen Heinz´schen Innenkörpern. In: Lennert, K.A., D.Harms: The spleen. S.205, Springer-Verlag, Berlin, Heidelbereg, New York 1970.

PHILPOTT, G.W., W.F.BALLINGER: The spleen. In: Sabiston, D.C.: Davis-Christopher textbook of surgery. 10.Aufl.,S.1122, W.B.Saunders Campany, Philadelphia, London, Toronto 1972.

PIERCE, J.C., G.L.MAC DONALD, R.L.VARCO: An epinephrine test for evaluating the functional survival of splenic transplants in dog. Surg. Forum 12: 110 (1961).

PRIBILLA, W.: Über einige Funktionen der Milz. Internist 8: 345 (1967).

PRIBILLA, W.: Milzfunktionen und Erythrozytenabbau. In: Lennert, K., D.Harms: The spleen. S.237, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1970.

RENNY, R., M.C. ROZENBERG, B.G.FIRKIN: The splenic platelet pool. Blood 27: 1 (1966).

ROWLEY, D.: Phagocytosis. Advances Immun. 2: 241 (1962).

SABA, T.M.: Physiology and pathophysiology of the reticuloendothelial-system. Arch. Int. Med. 126: 1031 (1970).

SACHS ,L.: Angewandte Statistik. 4.Aufl. S.330, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1974.

SCHAABER, U.L.: Hämatologische und gerinnungsphysiologische Veränderungen nach Splenektomie und homologer Milztransplantation bei Hunden. Med. Diss. Bonn 1974.

SCHLEGEL, B., H.BÖTTNER: Erythrozytenabbau nach Milzexstirpation. Klin. Wschr. 32: 692 (1954).

SCHULKIND, M.L., E.F.ELLIS, R.T.SMITH: Effect of antibody upon clearance of J^{125} labeled pneumococci by the spleen and liver. Ped. Res. 1: 178 (1967).

SCHULTEN, H.: Lehrbuch der klinischen Hämatologie. 5.Aufl. S.124. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1953.

SCHWARTZ, A.D., M.DADASH-ZADEH, R.GOLDSTEIN, S.LUCK, J.J.CANWAY: Antibody response to intravenous immunisation following splenic tissue autotransplantation in Spague-Dawley rats. Blood 49: 779 (1977).

SEUFERT, R.M., W.BÖTTCHER, P.MUNZ, U.HEUSERMANN: Erste klinische Erfahrungen mit der heterotopen Autotransplantation der Milz. Chirurg 52: 525 (1981).

SHINEFIELD, H.R., CH.R.STEINBERG, D.KAYE: Effect of splenectomy on the susceptibility of mice inoculated with Diplococcus pneumoniae. J. Exp. Med. 123:777 (1966).

SINGER, K., L.WEISZ: The life cycle of the erythocyte after splenectomy and the problems of splenic hemolysis and target cell formation. Am. J. Med. Sci. 210: 301 (1945).

SMITH, J.W., M.D.A.CONSTANTOPOULOS, V.A.NAJJAR: Tuftsin-defiency: a new syndrom with defective phagocytosis. J. Ped. 80: 564 (1972).

STREICHER, H.J., W.HERION: Hat die experimentelle Splenektomie einen Einfluss auf Wundheilung und Transplantation? Lang. Arch. Klin. Chir. 292: 302 (1959).

STREICHER, H.J.: Experimentelle Splenektomie in ihrer Wirkung auf Erythrozyten-Regeneration, Leukozytenregulation und Blutungsschock. Lang. Arch. Klin. Chir. 293: 245 (1960).

STÖRMER, A., E.KAUTZSCH: Die mesenchymale Reaktion beim Milzverlust des Gesunden. Med. Klin. 15: 628 (1958).

STREICHER, H.J.: Indikationen und Kontraindikationen zur Splenektomie vom Standpunkt des Chirurgen aus. In: Lennert, K., D.Harms: The spleen. S.382. Springer-Verlag, Berlin,Heidelberg,New York 1970.

TARNUZI, A., R.SMILEY: Hematologic effects of splenic implants. Blood 29: 373 (1967).

TAVASSOLI, M., R.J.RATZAN, W.H.CROSBY: Studies on regeneration of heterotopic splenic autotransplantation. Blood 41: 701 (1973).

TEIR, H., S.WIKSTRÖM: Milz und Granulozytenhaushalt. In: Lennert, K., D.Harms: The spleen. S.317. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1970.

TREPEL, F., R.WANTSKE, H.BEGEMANN: Phagozytose durch Lymphozyten. Klin. Wschr. 44: 256 (1966).

TRIMBLE, C., F.J.EASON: A complication of splenosis. J.Trauma 12:358 (1972).

WALDMANN, TH.A., SH.M.WEISSMANN, N.BERLIN: The effect of splenectomy on erythropoiesis in the dog. Blood 15: 873 (1960).

WHEELER, H.B., O.BALANHURA, J.PENDOWER, J.GREENBERG, G.DAMNIN, F.MOORE: The homograft response to whole organ transplantation of the canine spleen. J.Surg.Res.2: 114 (1962).

WIDMANN, W.D., F.A.LAUBSCHER: Splenosis: a disease or a beneficial condition? Arch. Surg. 102: 152 (1971).

WINKELSTEIN, J.A.: Opsonins: their function, identity and clinical significance. J.Ped. 82: 747 (1973).

WINKELSTEIN, J.A., G.H.LAMBERT: Pneumococcal serum opsonizing activity in splenectomized children. J. Ped. 87: 430 (1975).

WITTSTEIN, L.: Die Naturgeschichte des Cajus Plinius Secundus. 2.Bd., S.353. Leipzig 1881.

D A N K S A G U N G

Ich danke Herrn Prof.Dr.Dr.h.c.H.Schebitz für die Überlassung des Themas und die jederzeit gewährte Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Frau Prof.Dr.U.Matis danke ich für die wissenschaftliche Anleitung und für wertvolle Ratschläge bei der Durchführung.

Mein Dank gilt ferner Herrn Prof.Dr.J.v.Sandersleben sowie Frau Dr.M.Stiglmair für die Durchführung der pathologisch-anatomischen und histologischen Untersuchung. Herrn Prof.Dr.H.G. Buschmann danke ich für Rat und Anregung in zellimmunologischen Fragen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof.Dr.C.N.David vom Zoologischen Institut der Universität München, in dessen Labors ein Großteil dieser Arbeit entstand.

Schließlich danke ich für Ratschläge und anregende Diskussionen Herrn Dr.F.Gutbrod, Herrn Dr.R.Köstlin, Herrn Dr.L.Brunnberg sowie Frau Dr.A.Thiess-Blanke.

L E B E N S L A U F

Am 3.9.1957 wurde ich in Nürnberg geboren. Nach Besuch der Volksschule in Rückersdorf und Nürnberg erwarb ich 1976 das Zeugnis der Reife am humanistischen Melanchthon-Gymnasium Nürnberg. Im Wintersemester 1976/77 begann ich das Studium der Veterinärmedizin an der Tierärztlichen Fakultät der Universität München und bestand dort am 26.1.1982 die tierärztliche Prüfung. Am 16.2.1982 erhielt ich die tierärztliche Approbation.

Das Thema der vorliegenden Arbeit wurde mir im März 1982 gestellt.

Seit 1.5.1982 bin ich als Verwalter der Dienstgeschäfte einer wissenschaftlichen Hilfskraft an der Chirurgischen Universitätstierklinik in München tätig.